

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Samuel LEWI

Né le 10 Août 1911 à Zdunskà-Wola (Pologne)

ESSAI

sur le

RÔLE du SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

dans les

ACCIDENTS de la CHIMIOTHÉRAPIE

et les

MALADIES INFECTIEUSES

Président : M. LAUBRY, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur

13, Pass. Trubert-Bellier

PARIS (XIII^e)

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Samuel LEWI

Né le 10 Août 1911 à Zdunska-Wola (Pologne)

ESSAI

sur le

RÔLE du SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

dans les

ACCIDENTS de la CHIMIOTHÉRAPIE

et les

MALADIES INFECTIEUSES

Président : M. LAUBRY, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur

13, Pass. Trubert-Bellier

PARIS (XIII^e)

1939



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAÎTRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-Sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LANTUÉJOUL	Obstétrique.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{re} J. LÉVY	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL	Bactériologie.	PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	PORTES	Obstétrique.
GAYET	Physiologie.	RENARD	Ophthalmologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RICHET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto - rhino-laryngologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROCC.	
BRULÉ.		CADENAT. . . .	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . .	
DONZELOT. . . .		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VAL-			
LERY-RADOT.			
SÉZARY.			

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

PUBLICATIONS ANTERIEURES

du même auteur

- Les problèmes théoriques de l'immuno-transfusion (*Clin. et Lab.*, n° 8, 20-VIII-1936, p. 169).
- Hypophyse et Puberté (*Rev. Fr. de Puériculture*, T. IV, n° 5, 1936, p. 225).
- Néphrose lipoïdique postérieure à une néphrite aiguë. Influence favorable d'une rougeole intercurrente. (En collab. avec M. WEILL-HALLÉ et Mile PAPAIOANNOU. *S.M.H.* 14-XII-1936, p. 1623).
- Sur les endocardites de l'enfance. (En collab. avec M. WEILL-HALLÉ). (*La Sem. des Hôp. de Paris*, 1-5-1937, p. 235).
- Etude critique de la législation des maladies professionnelles. (En collab. avec M^e L. BERNHEIM. *Comm. aux premières journées intern. de Path. et d'org. du Travail*. Paris, 1-6 juin 1937, p. 59).
- Contribution à l'étude des tests cutanés d'intolérance. Variation en période de règles. (En collab. avec MM. TZANCK et SIDI. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 10-vi-1937, p. 998).
- Traitement de la maladie de Duhring par l'iode à très petites doses. (En collab. avec M. TZANCK et Mlle DOBKEVITCH. *Ibid.* 10-vi-1937, p. 1003).
- Sur la signification de certaines angines de la chimiothérapie. (En collab. avec M. TZANCK. *Ibid.*, XII-1937, p. 2105).
- Arsenothérapie massive intraveineuse par instillation goutte à goutte. (En collab. avec MM. TZANCK et DUPERRAT. *Ibid.*, p. 2028).
- L'encéphalite post-vaccinale. (*L'Avenir Méd.*, déc. 1937, p. 309).
- La ponction sternale dans le mycosis fongoïde. (En collab. avec MM. TZANCK et DREYFUS. *Le Sang*, XII, 1938, p. 110).
- Nouvelles observations d'enfants ayant reçu du BCG per os et vivant en milieu contaminé. (En collab. avec M. STÉVENIN et Mme DE PRAT. *Arch. de Méd. des Enf.*, XLI, févr. 1938, p. 65).
- Traitement massif de la syphilis chez une malade qui avait été intolérante au novar 14 ans avant. (En collab. avec MM. TZANCK et DUPERRAT. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 13-1-1938, p. 100).
- Traitement arsenical massif de la syphilis. (En collab. avec MM. TZANCK et DUPERRAT. *Bull. de la Soc. de Thér.*, n° 3, 9-11-1938).
- De l'histamine dans les dermatoses prurigineuses. (En collab. avec MM. TZANCK et SIDI. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 13-11-1938, p. 290).
- Le traitement novarsenical massif par instillation intra-veineuse goutte à goutte. (En collab. avec MM. TZANCK et DUPERRAT. *S.M.H.P.*, 21-11-1938, p. 268).

- La médication arsenicale massive. Son intérêt en tant que traitement d'épreuve. (En collab. avec MM. TZANCK et DUPERRAT. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 10-III-1938, p. 404).
- Réaction cornéenne et irienne unilatérale survenue chez un syphilitique au cours du traitement arsenical. (En collabor. avec M. TZANCK et Mme WEISSMANN-NETTER. *Soc. d'Ophth. de Paris*, mars 1938, p. 114).
- Traitement du sycosis par le lugol intraveineux goutte à goutte. (En collab. avec M. TZANCK. *Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 7-IV-1938, p. 584).
- Un cas de réinfestation syphilitique particulièrement précoce. (En collab. avec MM. TZANCK et MOLINE. *Ibid.*, 7-IV-1938, p. 655).
- La « maladie d'intolérance » ou intolérances polymorphes successives. (En collab. avec MM. TZANCK et DUPERRAT. *S.M.H.P.*, 13-v-1938, p. 793).
- Du traitement arsenical massif de la syphilis. (En collab. avec MM. TZANCK et MOLINE. *Warsz. Czas. Lek.*, n° 5, I-II-1939).
- Etat de mal tétanique. Sympathectomie cervicale bilatérale et greffe d'os purum. Guérison. (En collab. av. MM. PARAF, MOUCHET, ORSONI et ABAZA. *S.M.H.P.*, 3-III-1939, p. 425).
- Contribution à l'étude des facteurs pathogéniques des cirrhoses alcooliques. (Poussée transitoire d'hypertension portale déclenchée chez un éthylique par l'alcoolothérapie intraveineuse). (En collab. avec M. PARAF. *S.M.H.P.*, 3-III-1939, p. 430).
- Pouvoir antigénique du Bactériophage du Bac. Subtilis fixé sur l'hydrate d'aluminium. Action précipitante du sérum antibactériophage. (En collab. avec M. WAHL. *Soc. Biol.*, T. CXXXI, 13-v-1939, p. 211).
- Maladie de Hodgkin à localisation osseuse et cutanée. (Données de la ponction sternale). (En coll. av. MM. PARAF, FISCHGOLD et ABAZA. *Soc. Fr. d'Hém., Le Sang*, 1939, p. 797).
- Etude de l'adsorption du Bactériophage (Du Bac. Subtilis) sur l'hydrate d'alumine. (En collab. avec M. WAHL. *Soc. Biol.*, T. CXXXI, 10-vi-1939, p. 591).
- Etude comparée du pouvoir antigénique du Bactériophage libre et fixé sur alumine, en injection unique. (En collabor. avec M. WAHL. *Ibid.*, p. 749).
- Le rôle du grand sympathique dans les accidents de l'arsenothérapie. (En collab. avec M. TZANCK. *Rapport à la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 22-vi-1939, pp. 751-803).
- Etude sur l'ictère catarrhal. L'épreuve de la galactosurie provoquée avec injection d'histamine. (En collabor. avec MM. PARAF et B. KLOTZ. *S.M.H.P.*, 30-vi-1939, p. 1087-1098).
- Nouvelles observations d'hépatite réactionnelle. (Essai de classement des hépatites d'intolérance. (En collabor. avec M. LEFEBVRE. *Progrès Méd.*, 1-vii-1939, p. 941).
- Sur un cas d'encéphalite post-zonateuse. (En collabor. avec MM. PARAF et MAFFEI. *S.M.H.P.*, 7-((1939, p. 1169-1177).

A LA MEMOIRE INFINIMENT PRESENTE
DE MON PERE

*de qui je tiens le désintéressement
et la persévérance dans le travail.*

A MA MERE

*qui m'a appris à aimer tout ce qui
est noble et beau.*

A MES SCEURS

qui m'ont toujours soutenu et aidé.

A MA CHERE SŒUR ROSA

toute dévouement.

A MES FRERES ET A MES BEAUX-FRERES.

A MONSIEUR CHARLES LAUBRY

Professeur de Clinique Cardiologique à la Faculté
de Paris

Médecin de l'Hôpital Broussais

Membre de l'Académie de Médecine

*qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.*

A LA MEMOIRE DE MON MAITRE JEAN DARIER.

A MON MAITRE A. CIVATTE.

MA RECONNAISSANCE VA TOUT PARTICULIÈREMENT

A MONSIEUR M. LAMBERT,

Professeur Honoraire de Physiologie à la Faculté
de Nancy

*qui incarne à mes yeux la bonté et
la simplicité.*

A MONSIEUR A. TZANCK,

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*qui m'a montré qu'on pouvait
concilier la recherche et l'enthousiasme avec le doute, l'action avec
l'émotion.*

A MONSIEUR CLAUDE GAUTIER,

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

*dont j'admire la vie digne et
simple, le caractère droit et noble.*

A MONSIEUR J. PARAF,

Médecin de l'Hospice de Bicêtre

*dont la grande bienveillance et
l'inlassable dévouement aux mala-
des m'ont fortement impressionné.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. WOLLMAN,

Chef de Service à l'Institut Pasteur

*qui m'a fait aimer le drame des
infiniment-petits.*

A MONSIEUR EDWIN SIDI,

Assistant à l'Hôpital Saint-Louis

*dont la vie émouvante m'a souvent
servi d'exemple. Elle m'a montré
qu'il n'était qu'un courage qu'il fût
difficile d'avoir : le courage de
vivre.*

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR JACQUES HAGUENAU,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Tenon.

MONSIEUR RENE MOREAU,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hospice de Bicêtre

MONSIEUR P. MOLLARET,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur
Docteur ès Sciences

MONSIEUR MAURICE RENAUD,

Médecin de l'Hospice de Brevannes

MONSIEUR B. WEILL-HALLE,

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Chargé du cours de Puériculture à la Faculté

MONSIEUR H. STEVENIN,

Médecin de l'Hôpital Beaujon

MONSIEUR NICAUD,

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

A MON MAITRE D'EXTERNAT

MONSIEUR PAUL MATHIEU,

Professeur de Clinique orthopédique à la Faculté
Chirurgien de l'Hôpital Cochin

A MES MAITRES DE LA SORBONNE

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

A MONSIEUR ROBERT WAHL

Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Assistant à l'Institut Pasteur.

AVANT-PROPOS

Voici dix-huit mois, je commençais, dans le service de M. le Professeur E. WOLLMAN, à l'Institut Pasteur, une étude sur l'accroissement du pouvoir antigénique de certains virus filtrants et bactériophages fixés sur des adsorbants divers. Les résultats encourageants obtenus pour la poliomyélite infectieuse épidémique, la fièvre aphteuse, l'herpès, l'anémie infectieuse des équidés, la clavelée du mouton, confirmés d'une manière particulièrement nette et précise par l'étude du pouvoir antigénique du bactériophage adsorbé, devaient me conduire à l'élaboration d'une méthode générale de vaccination contre les maladies à virus filtrants, la *pexi-vaccination*, à laquelle je me proposais de consacrer ma thèse inaugurale. Hélas, à peine les inévitables difficultés du début étaient-elles surmontées, à peine les premiers résultats obtenus, que la tragique catastrophe qui s'est abattue sur le monde m'obligeait à quitter le laboratoire pour suivre un autre destin. Puissé-je, dans une atmosphère purifiée par l'orage, reprendre plus tard ce travail, me pencher avec amour sur les cahiers abandonnés. Mais c'est aussi servir l'Homme que de participer de toute son âme, jusqu'au delà de l'extrême limite de ses forces, au combat pour dérober la lumière à la gueule du serpent.

C'est à un autre domaine de l'immunologie que j'ai emprunté le sujet de ce travail : celui de l'intervention du système nerveux autonome dans les maladies infectieuses et dans quelques manifestations d'intolérance individuelle au cours de la chimiothérapie. Je n'apporte, malheureusement, ici aucun fait nouveau et précis, aucune expérience décisive, facile à reproduire et à confirmer, mais uniquement le fruit de

l'observation clinique, des réflexions et des hypothèses de travail. Adonné à l'étude des problèmes de l'immunité depuis le début de mon internat, je n'ai pu manquer d'être frappé par l'aspect nouveau et inattendu qu'ont donné à certains d'entre eux les remarquables travaux de l'école de M. REILLY. Héritière des notions classiques d'immunité humorale et cellulaire, ma génération a vu naître et se développer un chapitre passionnant et insoupçonné de l'immunologie : celui du rôle du système nerveux autonome, débordant largement le cadre de l'immunité cellulaire.

Ce qui m'a fait d'emblée saisir l'importance de ces données expérimentales nouvelles, c'est la doctrine de l'intolérance élaborée par mon Maître A. TZANCK (1) et dont j'ai pu apercevoir toute la portée générale et l'importance des applications pratiques en clinique et en immunologie grâce à son admirable et vivant enseignement oral. Depuis longtemps déjà, cet auteur insistait sur la signification des accidents de la chimiothérapie dont la plupart, selon lui, et l'accord est unanimement fait sur ce point, sont dus à une réaction d'intolérance individuelle. Ayant montré que cette réaction d'intolérance pouvait se traduire par des symptômes cliniques variés, qu'elle pouvait emprunter des mécanismes physio-pathologiques divers, M. TZANCK s'est attaché particulièrement à l'étude du syndrome secondaire de la chimiothérapie dont, de par la seule clinique, il soupçonnait depuis longtemps le mécanisme neuro-végétatif. Il insistait sur le fait que c'est là un mécanisme commun à ce groupe d'accidents et aux maladies infectieuses et montrait toute l'importance de ce système en immunologie. C'est exactement à la même conclusion que devaient aboutir les expériences de M. REILLY.

(1) A. TZANCK, Immunité, Intolérance, Biophylaxie (Paris, Masson, 1932).

Ce qu'il y a d'original et d'éminemment instructif dans cette nouvelle voie de l'immunologie, c'est le côté par lequel le problème est abordé. Le mécanisme de défense de l'organisme est étudié non plus en opposant l'un à l'autre l'agent offensif et l'être vivant, mais, au contraire, faisant volontairement abstraction de tout agent extérieur, on tente de dissocier les deux forces en présence et de préciser le fonctionnement isolé des moyens de défense. On peut ainsi faire fonctionner « à vide » un mécanisme physiologique, vérifier ses conséquences biologiques, chercher les lésions auxquelles son déclenchement peut conduire. En dehors de tout conflit de l'organisme avec un agent extérieur, une irritation du système nerveux autonome donne lieu à une hyperplasie des ganglions lymphatiques et de tout le système lymphoïde, à une mobilisation cellulaire intense, à un afflux considérable de macrophages et de leucocytes ; elle s'accompagne de phénomènes généraux variés et plus ou moins manifestes et, même, dans certaines circonstances, d'altérations viscérales importantes, de dégénérescence cellulaire portant sur les parenchymes nobles. Et ce mécanisme dont on connaît désormais l'existence à l'état quiescent et toute l'énergie potentielle dont il est doué, le voici bien mis en place et son comportement prêt à être étudié dans la lutte de l'organisme contre les agents extérieurs. C'est donc une étude de physiologie du système nerveux autonome qu'a faite l'école de M. REILLY, avant même d'en faire une étude physio-pathologique appliquée à l'immunologie. Mais le champ de ses applications dépasse de beaucoup le cadre de l'immunologie classique.

Dans le domaine des maladies infectieuses, l'intervention du système nerveux autonome permet de comprendre le mécanisme physio-pathologique qui

préside à l'éclosion des symptômes. Elle permet aussi de saisir la signification de certaines complications insolites des maladies infectieuses.

Mais l'irritation du système neuro-végétatif dont l'école de M. REILLY a étudié les effets peut être due à d'autres causes qu'à des agents microbiens animés ou leurs toxines. L'introduction d'une substance étrangère à laquelle l'organisme est sensible peut donner lieu à des accidents, dits en clinique accidents d'intolérance (M. A. TZANCK) et dont la manifestation peut être exactement celle qu'on peut à volonté reproduire expérimentalement par l'excitation du système nerveux autonome. L'intolérance de l'organisme s'est traduite cliniquement en empruntant le mécanisme de l'irritation du système nerveux végétatif. Bien mieux, ce système, continuellement en éveil et toujours prêt à entrer en action, particulièrement chez certains individus, peut être déclenché par d'autres causes encore (trauma, émotion), quelquefois même sans cause apparente. On voit donc que l'étude du fonctionnement du système nerveux autonome ne peut plus être insérée dans le cadre de la seule immunologie. Les troubles de ce système interviennent certainement dans de nombreux états pathologiques réactionnels, dystrophiques ou imposés à l'organisme et nous sommes encore loin d'en apercevoir toutes les applications.

Aussi, dans cette étude seront seules envisagées certaines applications encore peu connues des travaux de M. REILLY. L'interprétation du mécanisme de certains accidents de la chimiothérapie se trouve, notamment, grâce à ces travaux, grandement facilitée. Parmi les complications de la chimiothérapie, nombreuses et variées, il est capital de faire une discrimination très nette entre différents ordres de faits. Il faut d'abord mettre à part les accidents propre-

ment toxiques, plus ou moins spécifiques pour chaque médicament, portant la marque de celui-ci, produits à coup sûr pour peu qu'une dose suffisante soit atteinte et, dans la marge des doses thérapeutiques, facilement évitables. A ces accidents toxiques s'opposent des accidents d'une tout autre nature, inévitables et imprévisibles, ne portant nullement l'empreinte du médicament qui intervient dans ces cas comme un agent déclenchant, responsable, certes, de la complication, mais incapable à lui seul de la déterminer. Il peut s'agir de manifestations biotropiques, un agent médicamenteux quelconque faisant apparaître une maladie infectieuse dûment homologuée. Il s'agit bien plus souvent de manifestations d'intolérance individuelle de l'organisme pouvant se traduire soit par des symptômes généraux : choc médicamenteux, choc nitritoïde, maladie secondaire de la chimiothérapie ; soit par une symptomatologie fournie par l'atteinte d'un seul organe ou tissu : érythrodermie, hépatite, néphrite ; soit encore par l'atteinte très limitée et parcellaire d'un organe : érythème fixe, par exemple. Ce que tout ce groupe d'accidents a de commun, c'est que, si certaines séries d'agents médicamenteux donnent lieu plus volontiers à tel ou tel accident, aucun de ceux-ci ne porte en lui la marque exclusive de l'agent causal. Il est impossible de distinguer un érythème du neuvième jour provoqué par le novar de celui dû au gardénal ; l'érythrodermie aurique est identique à l'érythrodermie arsenicale, l'érythème fixe de la phénolphthaléine ne diffère en rien de celui de l'aspirine. Dans tous ces cas, la cause externe a agi en révélant une prédisposition spéciale de l'organisme. Avec notre Maître, M. A. TZANCK, nous avons montré ailleurs que les phénomènes toxiques et ceux qui sont dus à une sensibilisation tissulaire n'avaient que peu de rapport avec

une intervention du système nerveux autonome. Les accidents localisés du type de l'érythème fixe comportent certainement une participation du système neuro-végétatif, mais l'altération en est alors localisée ; son étude ne peut trouver sa place à côté de celle des accidents généraux qui seuls nous retiendront ici. Parmi ceux-ci, on envisagera successivement les accidents de chocs médicamenteux, les accidents biotropiques et les accidents secondaires de la chimiothérapie.

L'étude des accidents biotropiques, phénomènes infectieux déclenchés par une brusque perturbation du système nerveux autonome et celle des accidents secondaires de la chimiothérapie, phénomènes réactionnels généraux d'allure inflammatoire, est d'un puissant intérêt. Elle montre que l'irritation du système nerveux végétatif peut, dans certains cas, déclencher une maladie infectieuse authentique. Mais elle montre, de plus, qu'une irritation du système nerveux autonome de nature réactionnelle, sans aucune participation microbienne, peut réaliser un tableau clinique ressemblant à s'y méprendre à une maladie infectieuse. Ce fait d'observation permettrait à lui seul de soupçonner l'intervention du système neuro-végétatif dans certaines maladies infectieuses. L'expérimentation a largement confirmé cette façon de voir. Il est possible à l'heure actuelle de faire une mise au point sur le rôle de ce mécanisme de défense dans les maladies infectieuses et dans quelques-unes de leurs complications.

Enfin, un court chapitre sera consacré à une vue d'ensemble sur les enseignements qu'on peut tirer de ces faits pour l'étude du mécanisme immunologique des maladies infectieuses.

LE CHOC MEDICAMENTEUX ET LE CHOC NITRITOIDE

On désigne sous le nom de « choc médicamenteux » toute une série d'accidents survenant à l'occasion d'une injection médicamenteuse et qu'il est impossible d'individualiser dans une description clinique d'ensemble. Il faut, semble-t-il, en retirer les phénomènes de collapsus qui ne sont pas dus à l'introduction de la drogue dans l'organisme, puisqu'ils peuvent aussi bien s'observer à l'occasion d'une simple prise de sang ou avant le début d'une injection. Il n'est pas niable cependant qu'au cours d'un choc médicamenteux manifeste, des phénomènes de collapsus peuvent faire partie intégrante du tableau clinique. Les différentes manifestations de celui-ci sont d'ailleurs très nombreuses et varient d'un cas à l'autre. Dans l'immense majorité des cas, on assiste à un simple malaise, à un vertige, quelquefois à une perte de connaissance transitoire. Ces manifestations peuvent parfois être annoncées par la pâleur du visage, précédées d'un frisson ; elles s'accompagnent d'une chute de la tension artérielle, d'un ralentissement ou d'une accélération du pouls ; quelquefois apparaît une éruption urticarienne. En somme, s'il est très difficile de donner une description clinique générale et une définition précise du terme de « choc médicamenteux », ce cadre évoque néanmoins pour le médecin un groupe d'accidents qui lui sont très familiers plus par leurs conditions d'apparition que par leur expression clinique : chaque praticien connaît bien ces accidents brutaux survenant peu de temps après l'injec-

tion médicamenteuse ou même avant la fin de celle-ci; chacun connaît leur évolution habituellement favorable, leur symptomatologie moins en rapport avec la nature du médicament qu'avec la prédisposition du malade, la fréquence plus grande, précisément, chez certains sujets qu'on sait d'avance prédisposés à des accidents d'hypersensibilité, le rôle, enfin, de la rapidité de l'injection dans l'étiologie de ces accidents de même que celui de la voie intra-veineuse.

La signification de ces chocs médicamenteux a été diversement conçue. On a vite compris qu'il ne s'agissait pas là d'accidents à proprement parler toxiques, que la prédisposition de l'organisme y jouait le rôle primordial. Des similitudes cliniques suggéraient le rapprochement de ces chocs d'évolution brutale et sans lendemain avec le choc anaphylactique. Cependant, la nature non albumineuse des substances déclenchantes, la possibilité d'apparition du choc à la première piqûre sans sensibilisation préalable, l'absence de transmission passive, imposait l'élargissement du cadre de l'anaphylaxie clinique. C'est donc comme accident « colloïdoclasique » qu'on avait, en définitive, l'habitude de considérer les chocs médicamenteux. Dans tous les cas, on le voit, la nature « générale » de ces accidents ne semblait pas faire de doute pour les auteurs et, qu'il s'agit d'une manifestation d'anaphylaxie véritable, de colloïdoclasie ou de floculation, la nature « humorale » du choc médicamenteux n'était guère contestée. Ce n'est que depuis les travaux de REILLY qu'un autre mécanisme des chocs médicamenteux commence à être soupçonné. Déjà l'impossibilité de la transmission passive de l'hypersensibilité à l'homme ou à l'animal était mal en rapport avec la conception d'un accident général. Par ailleurs, une reproduction expérimentale du choc médicamenteux analogue à celui qu'on observe en cli-

nique humaine n'a jamais été réussie. Seul l'artifice consistant à déposer le produit médicamenteux au contact des éléments du système nerveux autonome a permis de réaliser ces phénomènes chez l'animal d'une façon suffisamment constante. Comme en pathologie, les accidents brutaux peuvent alors être obtenus avec des doses infimes du produit expérimenté, doses nettement inférieures à la dose minima toxique introduite par toute autre voie. Les accidents généraux et même humoraux obtenus ainsi sont toujours dans ce cas le *résultat* de l'irritation du sympathique et non la cause du choc. La nature du produit déposé au contact des terminaisons neuro-végétatives n'intervient que peu ; on a pu obtenir les mêmes phénomènes pour les substances les plus variées. On voit l'importance de ces conclusions pour la compréhension des chocs médicamenteux. Il s'agit bien, comme on l'avait pensé, d'un accident non toxique, d'un accident réactionnel. Mais la théorie humorale ne peut plus être actuellement soutenue, le mécanisme neuro-végétatif semble être définitivement démontré. Pour les détails de cette démonstration, il sera utile de se reporter à la thèse de FRIEDMANN (1) où les protocoles des expériences ont été rapportés. Nous ne lui avons emprunté ici que les conclusions générales qui nous permettront de mieux interpréter la signification du choc nitritoïde qui nous retiendra plus longtemps.

Le choc nitritoïde se présente en clinique, contrairement au choc médicamenteux banal, sous un aspect bien déterminé et trop connu pour qu'il soit utile d'en donner ici une description. Observé d'abord par MM. RAVAUT et WEISSENBACH qui l'ont individualisé sous le nom de « crise anaphylactoïde », désigné

(1) FRIEDMANN (E.). Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité (Th. Paris, 1936).

par M. MILIAN sous le nom communément employé qui tient compte de son aspect symptomatique, sa nature vaso-motrice ne pouvait pas être méconnue. Le terme de « syndrome angio-neurotique » sous lequel la crise nitritoïde est connue à l'étranger correspond bien à l'idée que nous nous faisons du mécanisme de cet accident. On a fait entrer dans le cadre de la crise nitritoïde d'autres manifestations qui se présentent en clinique dans les mêmes circonstances que la crise typique, évoluent de la même manière et réagissent favorablement au même traitement, mais ont une localisation différente : telles sont les crises viscérales (rénales, hépatiques, articulaires...) ou cutanées (poussées œdémateuses). Quant à la crise nitritoïde blanche d'emblée, nous en verrons la signification. Nous ne retiendrons ici des caractères de la crise nitritoïde que ceux qui permettront d'en discuter utilement la pathogénie.

Les injections intra-veineuses rapides de novarsenobenzol en solution concentrée constituent la cause de loin la plus fréquente de la crise nitritoïde. Mais d'autres substances médicamenteuses peuvent également la provoquer, de même que des substances albuminoïdes, même introduites par voie intra-dermique au cours de la pratique d'un test d'allergie cutanée (URBACH). Par contre, on ne voit pour ainsi dire jamais une crise nitritoïde à la suite d'une injection intra-veineuse de novar lorsqu'elle est faite en solution diluée et par la technique de l'instillation veineuse goutte-à-goutte. Il est rare que la crise nitritoïde éclate d'emblée dans toute son intensité sans avoir donné lieu, au cours des injections antérieures, à quelque phénomène de choc plus ou moins manifeste qui attire l'attention du praticien et l'incite à la prudence. Quelquefois même une crise nitritoïde très discrète a pu succéder à ces petits phénomènes

de choc prémonitoire. La crise elle-même est précédée presque toujours de signes généraux analogues à ceux qu'on voit dans le choc. Ces phénomènes généraux disparaissent habituellement lorsque la crise commence à se manifester, mais dans d'autres cas, ils l'accompagnent ou lui survivent. Les phénomènes de choc trouvent leur expression la plus complète et la plus grave dans la crise appelée improprement « crise nitritoïde blanche d'emblée ». Il s'agit là d'un choc médicamenteux sévère où l'adrénaline n'a aucune action *spécifique*. Cette dénomination traduit bien l'erreur commise habituellement et qui consiste à considérer que dans les accidents immédiats du novar la crise nitritoïde est le phénomène le plus fréquent et le plus important. Ainsi, le choc arsenical, moins net dans son expression clinique, s'est trouvé trop négligé, bien qu'il soit très fréquent et souvent non sans gravité. La crise nitritoïde réagit bien à l'adrénaline, mais non les phénomènes de choc. C'est pourquoi il est quelquefois dangereux d'avoir recours au traitement adrénaliné préventif qui masque les signes nitritoïdes mais n'empêche nullement les phénomènes de choc qui, malgré l'adrénaline, peuvent devenir de plus en plus graves au cours des injections suivantes. La crise nitritoïde typique est rare, tandis que les phénomènes de choc sont très fréquents au cours du traitement par le novar.

L'analyse clinique de la crise nitritoïde conduit donc à distinguer dans celle-ci deux ordres d'éléments : d'une part les phénomènes généraux qui paraissent constants, indispensables, quoique quelquefois très discrets et pouvant passer inaperçus ; d'autre part, les phénomènes locaux, cutanés ou viscéraux, succédant à ces derniers, caractérisés par des phénomènes angio-neurotiques évidents et seuls sensibles à l'adrénaline. Il est impossible de ne pas tenir

compte de l'intervention de ces deux facteurs dans la crise nitritoïde : celle-ci est plus qu'un simple choc médicamenteux, mais elle s'y rattache étroitement, car la seule symptomatologie nitritoïde ne peut expliquer toute la crise. Notons d'ailleurs que l'intensité des deux ordres de phénomènes est indépendante l'une de l'autre : des crises typiquement nitritoïdes peuvent succéder à des phénomènes généraux à peine ébauchés; de même, un choc arsenical grave s'accompagne rarement de signes nitritoïdes (« crise nitritoïde blanche »).

Si, de par la seule symptomatologie, le mécanisme neuro-végétatif de la crise nitritoïde a toujours paru évident, la pathogénie générale de cet accident a donné lieu à des controverses. M. MILIAN considère la crise nitritoïde comme un accident toxique et l'explique par une affinité élective des arsenobenzènes pour le sympathique. De plus, cette paralysie du sympathique est, pour cet auteur, en rapport avec une insuffisance surrénale aiguë. Pour étayer cette façon de voir, M. MILIAN tient compte de l'efficacité de l'adrénaline et de l'asthénie dont se plaignent quelquefois les malades. En réalité, cette conception est loin d'être admise par tous les auteurs. D'abord, le caractère toxique de la crise ne saurait être admis, puisqu'elle peut apparaître pour des doses très faibles et puisque chez le même sujet qui ne supporte pas ces doses l'injection d'une forte quantité de médicament pourra être faite sans danger par l'instillation veineuse lente. L'insuffisance surrénale à l'origine de la crise est également discutable : l'asthénie importante est rare au cours de l'accident ; l'adrénaline a une action favorable manifeste sur la crise, mais on ne saurait prétendre que toute maladie qui tire bénéfice d'une injection d'adrénaline est due à une insuffisance surrénale ; enfin, au cours des insuf-

fisances surrénaliennes authentiques, même en poussée aiguë, on n'observe jamais de crise nitritoïde.

L'expérimentation va nous donner la clef du problème. Pour que ses résultats aient une certaine valeur clinique, il faut que les accidents obtenus « in anima vili » soient comparables au moins dans leurs grandes lignes à ceux observés en pathologie; c'est dire que les manifestations toxiques dues à des doses énormes de novar n'ont rien de comparable avec la crise nitritoïde. Or, les petites doses de novar ne déterminent aucun trouble lorsqu'elles sont introduites par l'une des voies habituelles. C'est pourquoi les artifices employés par l'école de M. REILLY se sont montrés ici d'une portée décisive. En effet, on peut obtenir chez le cobaye des accidents immédiats de choc général lorsqu'on dépose l'arsenobenzène au contact des terminaisons neuro-végétatives ou encore par injection de ce produit dans la circulation générale, lorsqu'on a pris le soin de sensibiliser au préalable le système nerveux autonome. Dans les expériences réalisées ainsi par MM. RIVALIER, PHAM, DECOURT et BROCARD (1), on obtient des accidents de choc pour de très faibles doses d'arsenobenzène. A noter que, en dehors des phénomènes de choc, on peut observer de l'hypoleucie, une tuméfaction du système lymphoïde, une néphrite... lésions dont nous verrons ultérieurement la signification. Bornons-nous à insister ici sur le fait désormais établi que, comme avec tant d'autres substances, on peut obtenir chez l'animal un choc médicamenteux arsenobenzolique dont le mécanisme neuro-végétatif est ainsi, une fois de plus, démontré.

Les expérimentateurs que nous venons de citer ont

(1) RIVALIER, PHAM, DECOURT et BROCARD. *Ann. Derm. Syph.*, t. 10, 1939, p. 192 et RIVALIER, *Rapport Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 22 juin 1939, p. 804.

pensé primitivement que les manifestations obtenues chez l'animal pouvaient être homologuées à celles de la crise nitritoïde. Cette conception est critiquable. En effet : 1° la crise nitritoïde ne comporte pas de lésions hémorragiques qui sont l'apanage des accidents expérimentalement obtenus que nous décrivons; 2° les lésions obtenues dans les expériences citées ne diffèrent en rien de celles qu'on peut reproduire avec bien d'autres substances, tandis que la crise nitritoïde est en clinique presque exclusivement réservée au novar; 3° la conception proposée ne rend pas compte de l'efficacité de la prophylaxie de la crise nitritoïde par les injections lentes; 4° au cours de certains autres syndromes cliniques qui reconnaissent une origine neuro-végétative, on n'observe pas la crise nitritoïde; 5° enfin, les expériences de M. RIVALIER sont produites par une excitation du système autonome, tandis que la crise nitritoïde est une paralysie du sympathique, comme en témoigne l'action de l'adrénaline. Telles sont les objections qu'avec M. TZANCK nous avons soulevées et voici la conception à laquelle nous sommes arrivés (1) et que M. RIVALIER a bien voulu accepter (2) :

Les deux éléments qui composent la crise nitritoïde ont chacun une signification propre. Le choc médicamenteux est l'élément primordial, fréquent au cours du traitement arsenical, identique en tous points aux chocs médicamenteux produits par d'autres substances. L'adrénaline n'a pas d'action prophylactique, ni thérapeutique sur cet élément qui peut, par contre, être souvent évité par la lenteur extrême des injections. Réaction d'intolérance collective par irritation sympathique, cet accident peut être reproduit expé-

(1) TZANCK et LEWL. *Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 22-vi-1939, p. 751.

(2) RIVALIER. *Ibid.*, 1939, p. 1251.

rimentalement. La crise nitritoïde est une manifestation plus spéciale qui se rattache à ce choc médicamenteux et lui succède en général. Elle ne semble pouvoir se produire qu'à la faveur d'un choc arsenical préalable. L'irritation du système nerveux autonome disparaissant, le déséquilibre qui lui succède permet chez certains sujets prédisposés l'entrée en jeu d'une série de phénomènes en rapport avec une défaillance de certains territoires sympathiques — d'où crise nitritoïde ou équivalent viscéral. Cette conception explique que la crise nitritoïde est moins fréquente que le choc arsenical, elle explique le caractère assez spécial de la crise, réagissant favorablement à l'adrénaline et la possibilité de l'éviter par les moyens qui préviennent le choc lui-même (injection lente). Accident strictement individuel, il n'a pas été jusqu'à présent possible de le reproduire sur l'animal. Le choc arsenical banal se manifeste par des symptômes variables et est de nature sympathique. La crise nitritoïde, plus spéciale au novar, n'a de sympathique que son expression physio-clinique, mais sa nature réelle n'est pas définitivement établie.

II

LES ACCIDENTS BIOTROPIQUES VRAIS

Parmi les faits étudiés par M. MILIAN sous la dénomination générale de « phénomènes biotropiques », certains, peut-être même les plus nombreux, ne semblent pas pouvoir être maintenus dans ce cadre. La notion de biotropisme est d'une haute portée en biologie générale, mais on lui a sans doute fait jouer un rôle beaucoup trop important dans l'interprétation des accidents de la chimiothérapie. Nous ne revien-

drons pas ici sur les raisons cliniques qui ont fait rejeter de ce domaine les accidents du neuvième jour qui constituent pour M. MILIAN le type même des manifestations biotropiques. Actuellement, on ne doit considérer comme accident biotrope survenant au cours de la chimiothérapie que les manifestations dont la nature infectieuse est certaine tant par son allure clinique que par ses attributs bactériologiques et épidémiologiques. Ce n'est pas le cas des accidents du neuvième jour. Au contraire, cette définition se rapporte très nettement aux infections réveillées par la chimiothérapie et dont les plus fréquentes sont l'herpès, le zona et certaines pyococcies. Les réveils d'infections latentes se produisent avec une certaine fréquence à la suite d'injections médicamenteuses ayant eu des suites immédiates un peu orageuses, c'est-à-dire, ayant donné lieu à un choc médicamenteux ou plus simplement ayant provoqué quelque réaction due à l'importance du volume du véhicule injecté (ce qui est le cas pour les injections lentes de solutions médicamenteuses diluées). Cette notion est importante à retenir. D'autre part, il est intéressant de considérer la date d'apparition de ces accidents : on est frappé par la brièveté de leur durée d'incubation. En ce qui concerne l'herpès et le zona, il n'est pas rare de constater que c'est dès le lendemain d'une injection ayant provoqué un choc (cliniquement plus ou moins évident) qu'ils apparaissent, soit moins de 24 heures après la piqûre. Ceci est à rapprocher du fait que les maladies infectieuses qui s'accompagnent de phénomènes biotropiques (dans la majorité des cas efflorescence de quelques vésicules d'herpès) sont précisément celles qui débutent d'une manière brusque et solennelle à la façon d'un véritable choc (pneumonie, par exemple) et que dans ce cas également, le virus saprophyte réveillé se mani-

fièvre cliniquement très peu de temps après le début de la maladie initiale, souvent même concomitamment avec ce début. De même, les phénomènes de biotropisme direct, connus sous le nom de « réaction d'Herxheimer », apparaissent très rapidement après la première piqûre du médicament déclenchant. Les phénomènes biotropiques n'ont donc pas une période d'incubation longue et fixe, d'une dizaine de jours. Cette incubation est toujours, au contraire, de courte durée. On peut même dire que si une affection biotrope vraie apparaît vers le neuvième jour de l'arsenothérapie, après la troisième piqûre, c'est cette dernière injection et non la première qui en est responsable ; on pourra souvent constater que cette dernière injection s'est accompagnée d'une certaine réaction immédiate. Nous avons pu étudier à loisir ces phénomènes au cours de l'arsenothérapie massive goutte-à-goutte. Les phénomènes de réaction immédiate, auxquels elle donne lieu, sont en rapport, comme nous l'avons montré ailleurs, non pas avec le choc arsenical, mais avec la quantité importante d'eau injectée. Ils ne se produisent pas constamment. Or, les phénomènes biotropiques ne se voyaient qu'à la suite des piqûres qui ont donné lieu à une réaction thermique et générale importante, et cela qu'il se fût agi de la première, de la deuxième ou de la troisième injection. De plus, il nous arrivait d'observer, rarement, il est vrai, des manifestations biotropiques à une date privilégiée vers le septième jour. Dans ce cas, ces malades ont présenté la veille un syndrome secondaire, cliniquement plus ou moins intense et qui, comme nous le montrerons plus loin, est un état morbide comparable, du point de vue physio-pathologique, à un choc retardé et prolongé. Retenons donc ici la corrélation entre le biotropisme et le choc que nous suggère l'analyse des faits cliniques.

On n'a peut-être pas fait assez clairement la discrimination qui s'impose dans les différents aspects des manifestations qu'on classe dans le cadre du biotropisme. Le biotropisme direct ou réaction d'Herxheimer n'est sans doute pas identique en tous points au biotropisme indirect. La réaction d'Herxheimer est déterminée par un agent médicamenteux doué d'une action élective et très puissante contre le virus de la maladie traitée. Il est possible que dans ce cas, avant d'être mortellement touché par la drogue, ce virus subisse, selon la grande loi de biologie générale, une recrudescence de vitalité. Il n'est pas indispensable, il est même rare de voir un état de choc médicamenteux précéder la réaction d'Herxheimer et on peut en conclure, jusqu'à preuve du contraire, que la dite réaction ne ressortit qu'au seul conflit entre le tréponème et son agent lytique. Il n'en est pas de même du tout des réactions biotropiques indirectes, comme nous l'avons vu. Ces réactions sont peut-être beaucoup plus fréquentes qu'elles ne paraissent, si l'on songe à la quantité importante de germes saprophytes que nous hébergeons et qui, même excités, ne donnent lieu à aucun phénomène morbide. Ceci nous conduit à étudier, dans le même chapitre, les faits décrits sous le nom de « virus de sortie », par Maurice NICOLLE et les faits de biotropisme indirect qui s'y rattachent. Il est bien entendu qu'on réservera le nom de « virus de sortie » aux cas où le microbe réveillé n'est pas pathogène, alors que dans le biotropisme indirect un virus, libéré temporairement de l'emprise des moyens de défense, est à l'origine de troubles morbides. Les deux processus s'apparentent étroitement et la différence ne vient que de la nature des germes réveillés.

L'analyse clinique nous a déjà permis de voir que le biotropisme indirect était lié aux phénomènes de

choc. L'analyse expérimentale des virus de sortie entreprise par MM. RIVALIER, PHAM et DECOURT (1) aboutit à la même conclusion. Dans certaines expériences d'irritation du système neuro-végétatif, on peut mettre en évidence dans le sang circulant de l'animal des germes déposés au préalable dans des ganglions lymphatiques. On sait qu'une faradisation faible du splanchnique, entraînant une inflammation modérée du système lymphoïde, loin de favoriser l'exode des microbes vers le torrent circulatoire, en hâte la destruction. Au contraire, une irritation trop forte, suivie d'une réaction hyperergique violente, avec nécrose et hémorragies, ouvre toute grande la voie de pénétration dans la circulation générale aux microbes retenus dans les ganglions. Dans des cas particulièrement heureux, on a même pu constater l'apparition dans le sang de microbes saprophytes ; réfugiés dans quelque lieu tranquille de l'économie, ils ont été chassés par la brusque inflammation du système lymphoïde artificiellement produite. Cette sortie microbienne se fait rapidement après l'opération et on peut la surprendre au bout de quelques heures ou le lendemain de l'expérience. Or, on sait que cette même irritation du système neuro-végétatif est responsable, en clinique, des phénomènes de choc. D'autre part, la sortie de germes microbiens saprophytes est rare au cours des expériences sur le sympathique : pour la mettre en évidence, il faut recourir à l'artifice de déposer des germes dans les ganglions lymphatiques. On voit que toutes ces constatations expérimentales correspondent très exactement aux faits cliniques. Comme chez l'animal d'expérience, la sortie microbienne est chez l'homme rare, en règle consécutive à un choc cliniquement plus ou moins manifeste, traduction

(1) RIVALIER, PHAM et DECOURT. *Rev. d'Immun.*, t. 3, 1937, p. 219.

d'une perturbation neuro-végétative; comme chez l'animal, les germes de sortie apparaissent peu de temps après ce choc.

L'irritation du système nerveux autonome agit-elle par l'inflammation du tissu lymphoïde dont l'énorme hyperémie favorise la dispersion microbienne ? Ou l'agent efficient n'est-il pas l'histamine libérée au cours de l'irritation de quelque nerf histaminergique ? On sait l'importance de l'histamine dans les phénomènes d'hypersensibilité et les différences entre le choc histaminique et le choc anaphylactique sont bien peu importantes. On sait, par ailleurs que l'injection d'histamine favorise la dispersion des germes et leur passage de la circulation générale vers le canal thoracique, comme l'a bien vu EPPINGER au cours de ses études sur l'inflammation séreuse. Précisément, des injections médicamenteuses peuvent donner lieu à une libération de substances histaminiques, comme l'ont montré pour le novar Mlles SIMON et STAUB. Toutes ces questions sont d'un grand intérêt, mais elles ne pourront être résolues que lorsqu'on aura fait de nombreux dosages des substances histaminiques au cours des syndromes de choc. Il n'en reste pas moins que, quelque soit le mécanisme intime de son action, l'intervention du système neuro-végétatif dans les processus biotropiques indirects, à peine soupçonnée par la clinique, peut actuellement être tenue pour vraisemblable.

III

LA MALADIE DE LA CHIMIOThERAPIE OU SYNDROME NEURO-VEGETATIF DE LA CHIMIOThERAPIE

Les accidents que nous avons jusqu'ici décrits, accidents biotropiques et surtout les chocs médicamenteux et nitritoïde, sont l'apanage presque exclusif de l'arsenothérapie intra-veineuse. On comprendra facilement pourquoi : ces trois groupes d'accidents de la chimiothérapie sont en rapport plus ou moins intime avec un état d'irritation du système nerveux autonome, responsable de l'état de choc. Or, parmi tous les corps employés en chimiothérapie, le novar injecté dans les veines vient en première ligne comme fauteur de choc médicamenteux. On chercherait en vain dans l'arsenal de la thérapie chimique une substance douée des mêmes propriétés et au même degré. En dehors de la chimiothérapie, la transfusion sanguine donne lieu à des accidents analogues. Mais, ce n'est plus là notre sujet.

Par contre, le groupe d'accidents que nous allons aborder dans ce chapitre apparaît d'une fréquence extraordinaire. Tous les médicaments, même les plus anodins, peuvent en être la cause. La voie d'introduction de ces drogues est absolument indifférente et n'influe nullement sur la gravité des accidents produits : l'absorption per os, l'introduction du réactogène dans une cavité naturelle peut déterminer des complications des plus redoutables. Troisième point : les accidents n'apparaissent plus ici très rapidement après l'absorption du médicament, leur éclosion nécessite une période d'incubation de 5 à 20 jours, analogue par son caractère silencieux et sa durée à celle

des maladies infectieuses. Cette durée est quelque peu abrégée en cas d'administration de fortes doses de médicament. Enfin, en clinique, ces accidents se présentent sous une forme bien spéciale, sans rapport avec la nature de la drogue absorbée. La complication peut intéresser différents tissus, mais ses caractères anatomiques et évolutifs sont partout les mêmes. Ces particularités nous permettront de montrer le mécanisme neuro-végétatif de ces accidents et de les grouper dans un cadre général unique qu'avec notre Maître, A. TZANCK nous appellerons « la Maladie de la Chimiothérapie » ou « Syndrome Neuro-Végétatif de la Chimiothérapie ».

Clinique. — Nous décrirons successivement chacun des éléments du syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie. Cette description ne pourra être que très sommaire et, pour plus de détails, on voudra bien consulter les travaux concernant chaque localisation particulière du syndrome. Les différents éléments du syndrome évoluent isolément ou s'associent entre eux en des tableaux cliniques très complexes.

1° *La fièvre.* — Tout se résume quelquefois en une poussée fébrile qui apparaît vers le neuvième jour, de la chimiothérapie. C'est une hyperthermie plus qu'une fièvre, car les malades n'en sont nullement incommodés. Généralement pas très élevée, entre 38° et 39°, elle peut cependant atteindre 39°5 et 40°, et même s'y maintenir pendant 2 ou 3 jours. Aucun signe organique ne justifie cette hyperpyrexie. La fièvre est exactement du même type lorsqu'elle accompagne les autres symptômes de la série, aussi n'y reviendrons-nous pas. Voici deux exemples typiques de cette maladie purement fébrile de la chimiothérapie :

OBSERVATION I

(publiée avec M. TZANCK)

Un malade reçoit les 25 et 27 juin et le 1^{er} juillet 1937 respectivement 0 gr. 15, 0 gr. 30 et 0 gr. 45 de novar. Le lendemain de la dernière injection, soit le 7^e jour après la première, brusquement, la température monte dans l'après-midi à 39°8 et s'y maintient pendant quelques heures sans entraîner aucun signe fonctionnel. Pas d'accidents cutanéomuqueux. La suite du traitement est bien supportée.

OBSERVATION II

(publiée avec M. TZANCK)

Pour Mar..., la fièvre avait présété un autre type. Ce malade supporte normalement trois injections consécutives de 1 gr. 50 de novar en instillation veineuse les 30 novembre, 1^{er} et 2 décembre 1937. Après plusieurs jours d'apyrexie, le thermomètre monte le 7 décembre et la température dessine une onde dont le maximum atteint 39°2. Cette onde, apparue le 7^e jour après la première injection, dure 3 jours en tout. Le malade n'éprouve aucun signe fonctionnel. L'examen objectif ne révèle rien d'anormal.

Dans ces deux observations la complication réduite au minimum ne s'est donc manifestée que par un clocher ou une onde fébrile.

2° *Les érythèmes.* — La manifestation sans conteste la plus commune et la mieux connue de ce syndrome secondaire est représentée par les érythèmes dits du neuvième jour. Aussi, n'en rappellerons-nous que les traits principaux. Ils revêtent des aspects variables non seulement d'un sujet à l'autre, mais encore chez le même individu : on peut voir coexister un érythème de deux types cliniques distincts, ou encore l'un d'eux peut se transformer en érythème de type différent. On observe habituellement des érythèmes morbilliformes, scarlatiniformes ou rubéoli-

formes, parfois à tendance hémorragique. Cependant, la topographie des éruptions n'est pas exactement la même qu'au cours des maladies éruptives correspondantes. L'éruption morbilliforme ne débute pour ainsi dire jamais dans les régions mastoïdiennes et, si elle suit l'évolution descendante de l'éruption de la rougeole, cette évolution est beaucoup moins nette et on peut voir une éruption morbilliforme généralisée d'emblée ou débutant par les extrémités. De même, les éruptions scarlatiniformes de la chimiothérapie n'ont aucune tendance à prédominer dans les plis de flexion et ne respectent pas à la face le pourtour du nez, de la bouche et le menton. Ajoutons que les critères biologiques ne sont pas ceux d'une scarlatine vraie, car on n'a jamais pu obtenir le phénomène de Schultz-Charlton pour ces rashes de la médication chimique. Enfin, ces érythèmes ne laissent pas d'immunité durable et solide, ils peuvent récidiver ultérieurement à l'occasion d'un autre traitement et peuvent même se reproduire quelques jours après leur disparition, sous une forme atténuée, il est vrai, au moment de la reprise du traitement. Les érythèmes du neuvième jour ne démangent pas et ne desquamement qu'exceptionnellement. Ces caractères s'expliquent par les lésions anatomiques de ces érythèmes, essentiellement constitués par une congestion intense des capillaires sous-dermiques avec diapédèse plus ou moins marquée, pouvant s'accompagner de véritables raptus hémorragiques. Nous pourrions rapporter ici des dizaines d'observations de rashes chimiothérapeutiques. Nous n'en signalerons qu'une, récemment étudiée dans le service de notre Maître GAUTIER et qui n'a d'autre intérêt que celui de montrer que les sulfamides, récemment introduits en thérapeutique, peuvent donner lieu au « syndrome neuro-végétatif », au même titre que tous les autres médicaments.

OBSERVATION III

Hoc..., Algérien âgé de 35 ans, est soigné à la salle Bernutz pour arthrite gonococcique du cou-de-pied droit datant de 8 jours. L'écoulement urétral est tari. Du 16 au 24 août 1939 ce malade absorbe quotidiennement 3 gr. de sulfamido-pyridine (693). Le 25 août apparaît un mouvement fébrile à 39° et une éruption généralisée d'emblée, morbilliforme, mais très congestive et à tendance hémorragique par places. Pas d'angine, pas d'adénopathie. Le lendemain, l'érythème s'accroît pour disparaître complètement, sans laisser de traces, au bout de 2 jours.

On remarquera dans cette observation la tendance congestive du rash qui nous paraît assez spéciale à ce groupe de faits.

3° *Les énanthèmes.* — Un chapitre important doit être réservé aux manifestations muqueuses. Disons d'emblée qu'elles sont totalement indépendantes des phénomènes cutanés : les énanthèmes peuvent exister isolés, comme peuvent l'être les érythèmes. Les muqueuses les plus différentes peuvent participer au syndrome du neuvième jour et il est probable que la diarrhée qui s'observe quelquefois à cette date reconnaît comme origine une congestion de la muqueuse intestinale. On peut observer des conjonctivites. Mais la localisation la plus fréquente est la muqueuse pharyngée : angine rouge généralement très foncée, accompagnée d'une tuméfaction considérable des amygdales qui arrivent quelquefois à se rejoindre sur la ligne médiane. Cette angine s'associe parfois à une gingivite légère. Il n'y a pas de Koplick. Quelques caractères très spéciaux doivent être retenus à propos de ces angines : c'est d'abord qu'elles sont remarquablement indolores, ce qui contraste nettement avec l'intensité de l'inflammation pharyngée et avec la si pénible dysphagie des angines infectieuses, même

légères ; c'est pourquoi ces accidents muqueux risquent de passer inaperçus si on ne les recherche pas systématiquement. C'est ensuite leur évolution constamment favorable en 2 ou 3 jours comme celle des érythèmes ; jamais nous ne les avons vus suppurer, même chez les sujets porteurs de grosses amygdales avant le traitement, jamais elles ne se couvrent de fausses membranes (remarquons cependant qu'il est possible de concevoir une infection secondaire de ces angines). C'est enfin l'indépendance totale de ces angines des phénomènes ganglionnaires concomitants que nous allons décrire. Citons auparavant deux observations typiques où à l'éruption cutanée s'est ajouté un énanthème intense latent.

OBSERVATION IV

(publiée avec M. TZANCK)

Un syphilitique à la période secondaire reçoit un traitement arsenical d'assaut selon la méthode de Pollitzer (trois injections consécutives de 0 gr. 90 de novar). Au 7^e jour sont apparues une éruption morbilliforme et une conjonctivite droite. L'examen systématique a révélé une grosse tuméfaction et une rougeur des amygdales. Pas de douleur, pas de dysphagie, pas d'adénopathie. Erythème et angine disparaissent en 3 jours.

OBSERVATION V

(publiée avec M. TZANCK)

Un malade atteint de syphilides secondaires palmaires reçoit un traitement arsenical du même type (3 fois 0 gr. 90 de novar en 3 jours). Le 6^e jour apparaît une éruption morbilliforme et, par places, scarlatiniforme. L'examen systématique montre une angine d'une importance considérable, avec une adénopathie minime et sans aucun signe fonctionnel. Tout disparaît en 2 jours.

On remarquera dans ces deux observations le caractère absolument latent de ces angines contrastant avec l'importance des altérations objectivement constatées.

4° *Les adénopathies.* — Les adénopathies peuvent faire totalement défaut au cours des angines même très intenses ou, au contraire, être très importantes et isolées. Dans l'un de nos cas, avec une angine minime, il existait une énorme tuméfaction ganglionnaire déformant complètement le cou de la malade. Cette adénopathie s'est résorbée entièrement en 2 jours. Un point très particulier de ces manifestations ganglionnaires est, en effet, leur disparition rapide, l'absence de suppuration et de douleur. Voici une observation où l'adénopathie était au premier plan :

OBSERVATION VI

(publiée avec M. TZANCK)

Vua... est soignée pour syphilis secondaire. A la troisième injection de novar (0 gr. 45), soit le 8^e jour après la première injection, grosse poussée thermique avec malaise, vomissement. Le lendemain on constate l'existence sur la face latérale droite du cou d'une énorme adénopathie du volume d'une grosse orange, de consistance élastique et totalement indolore. La gorge est uniformément d'un rouge très foncé, les amygdales sont très gonflées. Le jour suivant apparaît un érythème généralisé qui prend au tronc l'aspect scarlatiniforme, aux membres l'aspect morbilliforme. Exanthème, énanthème et adénopathie disparaissent rapidement en 2 jours, de sorte qu'on peut faire une injection de novar (0 gr. 45) 4 jours après le début des accidents. Cette injection est parfaitement supportée. La suivante (0 gr. 45 également), faite 4 jours après, déclenche à nouveau un exanthème, un énanthème et une adénopathie, mais les phénomènes sont cette fois très atténués et disparaissent en 24 heures. La malade a, par la suite, supporté sans inconvénient une série complète de novar aux doses habituelles.

Ici encore, il convient de souligner le caractère indolore de l'adénopathie d'une telle importance.

5° *Les arthralgies.* — Bien moins fréquentes que les manifestations précédentes, des arthralgies peu-

vent être observées avec une parfaite netteté au cours du syndrome que nous décrivons. Elles diffèrent de celles qu'on décrit sous la dénomination de « crise nitritoïde articulaire », équivalent articulaire de la crise nitritoïde, véritable « bouffée de chaleur articulaire », apparaissant aussitôt après l'injection médicamenteuse et de durée très éphémère. Ici, au contraire, l'arthralgie est absolument analogue à la courbature ou, à un plus haut degré, aux arthralgies des maladies infectieuses ; elle est moins violente, ne s'accompagne pas de modifications objectives de la jointure, mais elle est, en revanche, plus prolongée. On voit quelquefois coïncider l'arthralgie avec le purpura qui peut également faire partie du même syndrome ; c'est un véritable purpura rhumatoïde qui se trouve alors réalisé.

Mais toutes les localisations de ce syndrome sont loin d'avoir l'évolution favorable de celles que nous venons d'étudier. L'inhibition, même prolongée, des fonctions de la peau, des muqueuses, n'a pas la même importance que la congestion intense, même peu durable, d'un organe essentiel, comme le cerveau, le foie, le système hématopoïétique. Heureusement, ces localisations sont aussi beaucoup plus rares.

6° *L'encéphalomyélopathie.* — Parmi les localisations graves du syndrome du 9^e jour, une place importante revient à l'encéphalomyélopathie qui réalise un tableau véritablement impressionnant. En quelques instants le malade peut passer de la santé en apparence parfaite à un état dramatique. Une crise convulsive peut le plonger brusquement dans un coma profond. Ou encore, après une période faite d'une céphalée violente, intolérable, et d'agitation, s'installe une torpeur de plus en plus marquée qui conduira au coma. Une paralysie d'un membre ou de

la moitié du corps peut enfin ouvrir la scène. En période de coma, l'examen révèle peu d'éléments pronostiques : l'intensité du coma, la fréquence et la violence des crises convulsives, l'existence et l'étendue des paralysies, l'hyperthermie, l'ascension de la tension artérielle, ne sont que des présomptions. La coexistence de signes méningés ou médullaires ne change en rien le pronostic. Celui-ci est effroyablement sombre : la mort survient dans 75 % des cas. Mais dans certaines formes favorables les crises convulsives s'espacent, le coma se dissipe et en peu de temps le malade recouvre la plénitude de ses fonctions nerveuses, motrices, sensitives et psychiques, quelles qu'aient été l'intensité et la diffusion des lésions. Les formes mortelles tuent en général en 24 à 48 heures, de sorte qu'à partir du 3^e jour de l'évolution d'une encéphalopathie arsenicale, si les phénomènes cérébraux s'amendent, on peut porter un pronostic favorable. A noter que les cas avec érythèmes semblent comporter un pronostic moins fâcheux que ceux où l'encéphalopathie est isolée. Il faut souligner aussi le fait que la femme enceinte est particulièrement prédisposée à la localisation encéphalitique du syndrome. C'est une notion sur laquelle nous sommes revenus à plusieurs reprises car elle nous paraît d'un intérêt pratique capital. Des phénomènes méningés ou psychiques peuvent avoir une signification réactionnelle comparable. Voici une observation d'encéphalopathie arsenicale chez une femme enceinte, accompagnée de phénomènes cutanéomuqueux :

OBSERVATION VII

(publiée avec M. TZANCK)

Mme Fon... Lucienne, 25 ans, enceinte de 7 mois, nous est adressée par le Docteur Hamelin en vue d'un traitement énergique pour une syphilis secondaire caractérisée

par une éruption de lésions papulo-érosives péri-vulvaires apparues depuis quelques jours. Sérologie fortement positive. L'examen clinique met en évidence l'intégrité de tous les organes ; les urines sont normales. On entend le bruit du cœur du fœtus. Le 4 septembre 1937, la malade reçoit une injection intra-veineuse de 0 gr. 15 de novarsenobenzol et une injection intramusculaire d'un sel de bismuth lipo-soluble. Les injections étant très bien supportées, une injection de 0 gr. 30 de 914 est faite le 6 septembre, une nouvelle injection de bismuth le 7. Le 9 septembre, injection intra-veineuse de 0 gr. 45 de novar, suivie dans l'après-midi d'une ascension thermique à 38° à 19 heures, 39°1 à 22 heures. Le lendemain matin la température tombe ; état normal ; troisième injection de bismuth. Le 11 septembre, soit le surlendemain de la troisième injection de 914, le 8^e jour de la première, la température remonte à nouveau et, après un violent frisson, atteint dans l'après-midi 40°. La malade est obnubilée, prostrée, reste inerte dans son lit, ne se plaint pas, répond aux questions par des grognements incompréhensibles. Le 12 septembre, chute brutale de la température au-dessous de 37° ; persistance des troubles psychiques. Un érythème cutané apparaît : débutant d'emblée sur toute la surface du corps, morbilliforme d'abord, puis prenant rapidement l'aspect scarlatini-forme, surtout sur le tronc, l'abdomen, la racine des membres. En somme, érythème survenu brusquement, généralisé d'emblée, d'aspect non uniforme. Concomitamment est apparue une angine importante, remarquable par l'augmentation considérable du volume des amygdales se rejoignant presque sur la ligne médiane, rouges, sans fausses membranes, mais totalement indolores. L'angine s'accompagne d'une adénopathie satellite importante. La tension artérielle est de 9,5, le pouls à 108. La torpeur persiste, mais fait place, de temps à autre, à de l'agitation. Pas de signes méningés. Les réflexes des membres inférieurs sont vifs. Il existe un signe de Babinski à gauche avec légère hémiplegie gauche. Les injections d'adrénaline, d'hyposulfite de soude, de sérum glucosé hypertonique n'amènent aucune amélioration. Le même traitement est continué les jours suivants. On y adjoint une préparation calcique. La paralysie brachiale et faciale gauche s'accroît, la dépression devient plus profonde. La tension artérielle s'élève légèrement : 11,5-5

le 14 septembre ; le pouls est à 104. Une ponction lombaire faite le 14 septembre montre un liquide céphalo-rachidien eau-de-roche, non hypertendu, comptant 0,6 éléments par millimètre cube et contenant 0 gr. 30 d'albumine par litre (tube de Sicard). Réaction de Bordet négative. A partir du 15 septembre l'état s'améliore progressivement. L'éruption a complètement disparu. La parole est toujours très difficile, mais la torpeur, quoique importante, est moins accusée. La malade a perdu le contrôle de ses sphincters. L'hémiplégie rétrocede lentement. Le signe de Babinski persiste pendant quelques jours. La tension artérielle baisse et est de nouveau à 9-5 le 16 septembre. Le 17 septembre apparaît d'une manière latente, sans signes généraux ni fonctionnels, un foyer pulmonaire gauche (matité à la base, râles crépitats). La lucidité revient, la malade reconnaît facilement les personnes et objets familiers, mais reste encore fortement déprimée, asthénique. Dans la nuit du 21 au 22 septembre, accouchement prématuré. La malade nous annonce elle-même la naissance d'un garçon et nous exprime sa grande satisfaction. Son état psychique est donc nettement amélioré. Malheureusement, au bout de quelques heures, l'état s'aggrave à nouveau, l'obnubilation réapparaît, que l'accoucheur met sur le compte d'un choc obstétrical. Inerte, la malade ne s'alimente pas, n'absorbe pas une goutte de liquide. La mort survient le 25 septembre à la suite de la complication broncho-pulmonaire.

Dans cette observation il est intéressant de retenir l'évolution parallèle des accidents encéphalitiques, cutanés et muqueux. Cette malade aurait sans doute guéri, si l'accouchement fait dans de mauvaises conditions n'avait, sur ce terrain déjà débilité, donné lieu à des suites de couches dramatiques.

7° *Les syndromes sanguins.* — Les syndromes sanguins peuvent être caractérisés par l'inhibition de l'une quelconque ou de plusieurs lignées. Le tableau le plus souvent réalisé est celui d'une anémie plus ou moins intense avec agranulocytose et hypoleucie. La ponction sternale peut montrer une image d'hyperplasie médullaire réactionnelle, surtout si elle

est faite le lendemain ou le surlendemain de l'apparition des signes sanguins et pharyngés ; le pronostic est alors excellent, même s'il apparaît dans le sang une leucocytose pseudo-leucémique. Dans d'autres cas, le myélogramme montre une aplasie de la moëlle, l'absence totale ou partielle de la régénération des éléments de la lignée érythrocytaire et leucocytaire. Même en cas d'aplasie complète, le pronostic n'est pas toujours fatal, car l'inhibition de l'hémo-poïèse peut être levée avec une rapidité surprenante et la guérison survenir sans séquelles. En attendant cette évolution spontanée, les transfusions sanguines de remplacement seront de la plus grande utilité. Dans d'autres circonstances, c'est un syndrome hémorragique qui est réalisé et l'observation que nous donnons plus loin l'illustrera mieux que toute description.

OBSERVATION VIII

(BRAILLON) (1)

M. D..., 34 ans, cordonnier, entre dans le service le 3 avril 1933 pour une tuberculose pulmonaire qui a débuté 5 mois auparavant. On se trouve en présence d'un malade très amaigri qui se plaint d'une fatigue extrême et d'une anorexie complète. La température oscille entre 38° et 39°. A l'examen : submatité du poumon gauche en arrière, au même endroit respiration soufflante et nombreux râles sous-crépitaux. Une radiographie montre des nodules confluents dans toute l'étendue du champ pulmonaire gauche, quelques petites cavernes au sommet gauche et quelques nodules discrets à la partie moyenne du poumon droit. Les crachats contiennent des bacilles de Koch. Le foie et la rate semblent normaux. Il n'y a pas d'albuminurie. Le malade reçoit 2 piqûres seulement de crisalbine : 0 gr. 25 le 7 avril, 0 gr. 50 le 11 avril (dose totale de 0 gr. 75). Le 12 avril diarrhée. Le 13 avril apparaît un érythème morbilliforme. Les macules

(1) BRAILLON. Les Agranulocytoses de l'Aurothérapie (*Thèse Paris, 1935, obs. 9.*)

d'un rose vif ont la dimension d'une lentille ; elles siègent sur le dos des mains, sur les bras et dans la région dorso-lombaire. Elles s'accompagnent de prurit. La température reste aux environs de 38°5 du 11 avril au 23 avril, exceptés le 15 et le 16 avril où elle s'abaisse à 37° et 37°5. Le 20 avril apparaissent des éléments bulleux qui contiennent un liquide citrin et reposent sur une base érythémateuse. Ils sont de taille inégale depuis de petites vésicules jusqu'à des bulles de la grosseur d'un pois. Certains se fripent et se rompent. Cette éruption siège sur la face dorsale des pieds, la face antérieure des genoux, le dos des mains et la face postérieure des avant-bras. Les éléments sont plus nombreux dans la région thoraco-abdominale, en ceinture avec maximum autour de l'ombilic. Il n'y a aucun autre symptôme, pas d'angine, pas de purpura, pas d'hémorragies. La température reste assez régulière à 38°5. Le 23 au soir elle monte à 39°. Le 24 avril, l'examen de sang donne : Hématies, 4.640.000 ; Leucocytes, 4.400 ; Polys neutrophiles, 63 ; Polys basophiles, 1 ; Grands monos, 20 ; Petits lymphocytes, 6 ; Plasmazellen, 2. Le 24 au soir la température est à 40°2, le pouls est à 120. Le 25 avril : Hématies 3.500.000, leucocytes 3.200, polys neutrophiles 57, polys basophiles 2, grands mononucléaires 37, lymphocytes 4. Le 26 avril, le malade très prostré se plaint de dysphagie. On constate une stomatite érythémateuse et un exsudat pultacé transitoire sur l'amygdale droite. La langue est rouge et sèche. L'éruption cutanée n'est pas modifiée. La rate est percutable sur 4 travers de doigt, le foie semble normal. Les urines, rares, foncées, ne contiennent pas d'albumine. La température est à 39°5. Hématies, 3.350.000 ; Leucocytes, 1.300 ; Polys neutrophiles, 0 ; Polys éosinophiles, 1 ; Grands mononucléaires, 51 ; Moyens mononucléaires, 23 ; Lymphocytes, 11 ; Noyaux altérés, 3 ; Plasmazellen, 11. On fait une transfusion de 80 cc. et 2 injections d'un extrait médullaire injectable. Le malade prostré semble inconscient. Les lèvres, la langue et toute la muqueuse buccale sont rouges et sèches. La dysphonie et la dysphagie sont marquées, mais on ne constate en aucun endroit d'exsudat ou de lésions ulcéro-nécrotiques. Il n'existe pas de purpura ni aucune hémorragie. La température reste à 39°5 jusqu'à la fin. Le 28 avril : Hématies, 3.510.000 ; Leucocytes, 1.220. Le temps de saignement est de 4 minutes. Le temps de coagulation est nor-

mal. Caillot normal. Le 29 avril : Hématies, 3.475.000 ; Leucocytes, 2.640 ; Polys neutrophiles, 5 ; Polys éosinophiles, 0 ; Myélocytes neutrophiles, 3 ; Grands monos, 48 ; Moyens monos, 10 ; Lymphocytes, 13 ; Plasmazellen, 21 ; Hématies nucléées, 1 pour 100 leucocytes. Décès le 30 avril.

Autopsie. — Les poumons sont infiltrés de façon diffuse par un œdème hémorragique très abondant. On constate la présence d'une caverne anfractueuse au sommet gauche, de nodules caséux nombreux dans le tiers supérieur du poumon gauche, et de quelques nodules dans le sommet droit. Il y a un peu de liquide citrin dans les plèvres et le péricarde et on aperçoit quelques petites granulations à la face interne du péricarde et sur la face thoracique du diaphragme. Le foie est volumineux, très ferme, de teinte jaunâtre. La rate est grosse, ferme, de couleur rougeâtre. Elle pèse 450 gr. ; il n'y a pas de péri-splénite. Sur la fin de l'intestin grêle on voit quelques petites ulcérations intestinales disséminées avec quelques granulations sur le péritoine adjacent. Le gros intestin est normal. Les reins, les surrénales, le pancréas paraissent normaux. Par suite d'une erreur la moelle osseuse n'a pas été examinée. — Examen histologique : *Foie* : Sclérose irrégulière infiltrant tout le parenchyme sans dessiner des anneaux très nets ; dégénérescence graisseuse centrolobulaire très accentuée ; quelques petits tubercules disséminés ; pas d'hyperplasie nodulaire paraportale. — *Rate* : très congestive et très scléreuse ; sclérose des travées de Billroth dont la cavité est gorgée de globules rouges ; Sclérose légère et atrophie de la pulpe blanche.

OBSERVATION IX

(RHEINHEIMER et SMITH) (1)

Femme de 58 ans. Lupus érythémateux de la face datant de 6 mois. Examen de sang avant le traitement : Hématies, 4.500.000 ; Leucocytes, 8.000 ; Polys neutrophiles, 72 ; Polys éosinophiles, 1. Deux injections de 4 centigrammes de sanocrysine espacées de 6 jours. La nuit suivant la 2^e injection, vomissements, puis frisson et fièvre. Le lendemain, érythème généralisé qui est traité par

(1) RHEINHEIMER et SMITH. (in *Thèse Brailon*, obs. 16.).

deux piqûres d'hyposulfite de soude intraveineux. En 4 jours l'éruption disparaît et la température redevient normale. Le lendemain (6^e jour?) violent frisson, fièvre à 40°, érythrodermie d'un rouge foncé. Hématies 4.500.000; Leucocytes, 3.500; Polys neutrophiles, 32; Petits lymphocytes, 58; Grands lymphocytes, 10. Le lendemain angine et stomatite d'un rouge vif, avec taches comparables « à du lait caillé » sur les gencives, la face interne des joues et les amygdales. Traitement par les injections de nucléotides de pentose. Amélioration 5 jours après. Guérison complète et définitive.

OBSERVATION X

(HINAULT et BRAILLON) (1)

Mlle A. G., 18 ans, tuberculose ulcéreuse du poumon gauche, pneumothorax impossible. Le 14-11-32, 0 gr. 25 de crisalbine. Le 16-11, 0 gr. 50. Une adénite axillaire gauche le lendemain. Le 18, érythème léger pendant 24 heures. Signe du lacet très fortement positif. Le 7-12 : 0 gr. 50 de crisalbine. Le lendemain : 38°. Signe du lacet très fortement positif. Reçoit jusqu'au 28 décembre 6 injections de 0 gr. 50. Le 29 décembre stomatite légère. Le 4 janvier : douleurs articulaires et musculaires intenses. Taches purpuriques à la face interne des joues ; épistaxis légères pendant une semaine. Apparition d'un grand placard purpurique sur la face antérieure de l'hémithorax gauche à la suite d'application de teinture d'iode. Temps de coagulation : 9 minutes. Temps de saignement : 3 à 8 minutes. Signe du lacet fortement positif. Hématies, 4.370.000 ; Leucocytes, 12.400 ; Polys neutrophiles, 65; Polys éosinophiles, 4; Polys basophiles, 2; Monocytes, 16 ; Formes de transition, 4 ; Lymphocytes, 5 ; Plaquettes peu nombreuses isolées.

OBSERVATION XI

(HINAULT et BRAILLON) (2)

Mme M., 29 ans. Phrénicectomie gauche en juin 1932 pour tuberculose largement excavée du sommet. Chrysothérapie : 0 gr. 05 (sanocrysine) le 11 sept. 1932 ; 0 gr. 10 (id.) le 14 sept. Fièvre, purpura hémorragique au bout de

(1) HINAULT et BRAILLON. *Rev. Tub.*, 11 fév. 1933, p. 406, obs. 1.

(2) *Ibid.*, obs. 2.

3 jours, gingivorragie, épistaxis ; 2 jours après hématurie abondante pendant 2 jours ; guérison du syndrome purpurique après 4 jours. Le lendemain de l'apparition du purpura : temps de saignement, 12 min. 5 ; temps de coagulation, 15 min. Le 6^e jour : temps de saignement, 2 min. 5 ; temps de coagulation, normal.

Ce sont là des observations typiques d'agranulocytose et de purpura de la chimiothérapie et qui sont loin d'être spéciales à l'aurothérapie. On remarquera que les trois premières observations font mention de la coexistence d'érythèmes, qu'on a noté une adénopathie dans la troisième. Dans toutes, les doses de médicament sont faibles et la date d'apparition est bien celle du syndrome secondaire de la chimiothérapie.

8° *Le syndrome hépatique.* — L'hépatopathie du 9^e jour n'est pas une exception. Les signes cliniques de cette hépatite ictérigène sont *parfois* assez différents de ceux de l'ictère catarrhal commun : le début se fait brusquement, d'une manière « explosive » ; il peut ne pas être précédé de troubles digestifs, comme c'est le cas habituellement pour l'ictère catarrhal ; l'ictère est plus ou moins intense, souvent très fruste, mais prend un teint particulier du fait de la vasodilatation cutanée qui s'y ajoute : « ictère congestif » ; il s'accompagne rarement de signes cliniques d'insuffisance hépatique, et cependant les hémorragies ne sont pas rares, car il peut être associé à des localisations graves du syndrome secondaire qui engendrent la mort ; lorsque la guérison survient, l'ictère disparaît complètement en peu de jours.

OBSERVATION XII (BECKERMANN) (1)

Une femme de 29 ans, sans antécédents familiaux particuliers, a souffert à l'âge scolaire de fortes crises dou-

(1) BECKERMANN. *Munch. med. Woch.*, 1937, p. 414.

loureuses à l'hypochondre droit, de cause indéterminée. Depuis quelques années se plaint de nausées et de sensations désagréables dans l'hypochondre droit après les repas riches en graisses. En février 1936, rhumatisme articulaire aigu. Les cous-de-pied, les coudes, genoux et poignets sont pris. Après échec des thérapeutiques médicamenteuses et physiques on prescrit une combinaison d'atophan et de Strontium. Au 5^e jour de ce traitement (3 gr. 6 par jour, total de 18 gr.) apparaît brusquement un ictère avec décoloration des matières, urines foncées, douleurs abdominales sourdes. Suppression de la drogue, repos au lit, régime riche en hydrates de carbone. Pas d'amélioration. Entre à l'hôpital le 12 avril 1936. Examen : Bon état général. Coloration ictérique intense de la peau et des sclérotiques. Foie à peine palpable sous le rebord des fausses-côtes, légèrement sensible. Rate non palpable. Articulations normales. Urines : bilirubine abondante, ni urobiline, ni urobilinogène, traces d'albumine ; culot : nombreux leucocytes et cellules épithéliales, cylindres hyalins isolés. Selles entièrement décolorées. Température : 37°5. Pouls : 10,5-5. BW. négatif. Hématies : 3.900.000 ; Hg 70 % ; Leucocytes, 41 ; Monocytes, 4 ; Bilirubinémie, 12 mill. N. résiduel et urée normaux. — Traitement : régime hydrocarboné, pauvre en albumines et en graisses, insuline à petites doses. Compresses chaudes sur le foie. — Evolution : A l'entrée, le 12-4, température et pouls normaux ; le 15-4, ascension de la température à 40°8, accélération du pouls. En même temps exanthème morbilliforme ; céphalée ; abattement. Le contrôle quotidien des urines montre le 18-4 la présence de leucine, le 26-4 présence aussi de tyrosine. La leucopénie persiste : 3.800. N résiduel : 19 milligr. Sucre sanguin : 0,81. Chute lente de la température à la normale. Le 29 avril le foie n'est plus perceptible. Le 2 mai apparition d'urobilinogène dans les urines, ni tyrosine, ni leucine. L'ictère disparaît le 17 mai. Bilirubinémie 0,5 mgr. %. Pas de bilirubine dans les urines. Sortie de l'hôpital le 18 juin. Examen le 3 sept. Au début d'août attaque douloureuse, type colique hépatique. Examen clinique et radiologique approfondie n'ont pas été faits. La malade se sent guérie et travaille normalement. Urines normales.

Dans cette observation d'hépatite atophanique on

notera la coexistence très significative d'un rash morbilliforme et d'une hypoleucie.

9° *Le syndrome rénal.* — On a plus rarement signalé la participation du rein au syndrome secondaire ou son atteinte isolée. Cependant, on note très fréquemment au cours de ce syndrome une oligurie importante, de l'albuminurie, quelquefois de l'anurie et de l'hyperazotémie. Sans doute, l'atteinte rénale, lorsqu'elle existe, est souvent trop peu importante ou trop peu étendue — et surtout trop fugace — pour donner lieu à un syndrome néphritique complet. Encore faut-il remarquer qu'il serait du plus haut intérêt de rechercher une atteinte rénale ou hépatique au cours de tout syndrome secondaire de la chimiothérapie, pour déceler une participation latente de ces organes (probablement assez fréquente) ou noyée dans la symptomatologie générale. Dans l'observation que nous transcrivons le syndrome rénal était particulièrement marqué.

OBSERVATION XIII

(ARZAC et BARGUES) (1)

X..., 31 ans, porteur d'un accident primitif datant d'une douzaine de jours (examen positif, albumine = 0) reçoit en l'espace d'une semaine : 0 gr. 15, 0 gr. 30 et 0 gr. 45 de novarsenobenzol. Les deux premières injections sont supportées sans incidents. La troisième injection provoque une fièvre élevée qui s'atténue progressivement les jours suivants en lysis. Le troisième jour, c'est-à-dire 10 jours exactement après la première injection de 914, apparition d'un exanthème scarlatiniforme généralisé, avec angine rouge et conjonctivite. En même temps anurie presque totale : 70 à 80 grammes durant les premières 24 heures d'une urine trouble avec dépôt extrêmement abondant de phosphates terreux. Le volume

(1) ARZAC et BARGUES. *J. de Méd. de Bordeaux*, 10 juin 1935, p. 454.

des urines augmente progressivement pour atteindre le 6^e jour la normale. L'analyse montre une albuminurie légère (5 cgr.), des leucocytes, des cylindres granuleux. La perméabilité rénale est conservée. Le 12^e jour, il n'y a plus que des traces indosables d'albumine, on ne trouve plus de leucocytes ni de cylindres granuleux.

C'est donc encore un cas schématique : néphrite et rash.

Il convient de rappeler ici que des complications viscérales de la chimiothérapie (hépatites, néphrites, agranulocytose) peuvent s'observer tardivement après l'administration du médicament et ressortissent alors à un autre mécanisme pathogénique.

10^e *Hémorragies digestives.* — Nous avons insisté sur la tendance congestive et hémorragique des accidents du syndrome neuro-végétatif. Ce caractère est manifeste au cours des érythèmes, mais il se retrouve sans aucun doute dans les déterminations viscérales du même syndrome. L'observation suivante d'hémorragie digestive avec rash est à cet égard très démonstrative.

OBSERVATION XIV

(publiée avec M. TZANCK)

Pan..., 24 ans, est soigné à la salle Saint-Louis pour un chancre de la commissure labiale droite, datant de 3 mois et ayant entraîné un œdème considérable de la joue droite. La sérologie est fortement positive. Les 25, 26 et 27 mars 1938, ce malade reçoit en instillation veineuse goutte-à-goutte 1 gr. 50 de novar, soit une dose totale de 4 gr. 50. Les injections ne déterminent qu'une réaction immédiate minime. Mais, dans l'après-midi du 30 mars, soit le 5^e jour après la première piqûre apparaît une hématémèse de moyenne abondance faite de sang rouge. Elle a été précédée d'une sensation de vertige, d'une tendance syncopale, mais non de douleur d'aucune sorte, ni de fièvre. Le lendemain, toujours sans fièvre, apparaît une éruption scarlatiniforme généralisée,

remarquable par son intensité et sa tendance hémorragique. Tout rentre dans l'ordre en quelques heures.

Des observations de cet ordre sont très rares, de même que les cas d'apoplexie viscérale, comme celui-ci :

11° *Pancréatite hémorragique*. — La pancréatite est un exemple typique de ces apoplexies viscérales, mais on pourrait voir le même processus dans d'autres organes.

OBSERVATION XV

(MILIAN) (1)

Malade envoyé à l'hôpital avec le diagnostic de crise nitritoïde. Il s'agissait d'un syphilitique n'ayant pas fait de traitement depuis 4 ans, c'est-à-dire pendant les années qui ont suivi le début de sa maladie, celle-ci remontant à 4 ans et demi. Il fut fait à ce patient 3 injections de 914 intraveineux à 15,30 et 45 centigr. avec une injection intercalaire d'arquéritol. Or, au cours de la troisième injection de 914, le patient tomba subitement, comme une masse, sous la table d'opération avec une douleur abdominale violente, congestion du visage, pouls incomptable et à peine perceptible. Dans le service l'état général du patient reste le même, avec voix cassée, soit intense, hoquet incessant, douleurs lombaires, diarrhée, urines rares, sans sucre ni albumine et en 6 jours, sans fièvre notable, puisqu'il resta toujours au-dessous de 38°, le patient mourut. Nous avons pensé à cause d'une douleur au point épigastrique droit à une atteinte du plexus solaire par le médicament administré. A l'autopsie, nous trouvâmes une pancréatite hémorragique intense qui se montra histologiquement conforme à toutes les descriptions de cette infection.

Cette observation est très typique, mais, comme l'ont souligné les discussions auxquelles elle a donné lieu, on ne peut considérer cette complication comme une infection.

(1) MILIAN, *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 21 juin 1934, p. 914.

12° *Surrénalite hémorragique.* — L'observation publiée par MM. LOEPER, TZANCK et Mme BROUET est un exemple typique de ces infarctus viscéraux mortels.

Evolution générale

Chacun de ces différents éléments du syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie évolue d'une manière analogue. Lorsque deux ou plusieurs éléments s'associent, leur évolution se fait en règle parallèlement. C'est généralement assez rapidement qu'est atteinte l'acmé de ces accidents, puis, progressivement, tous les phénomènes s'estompent et, en trois jours tout est rentré dans l'ordre. La réparation se fait *ad integrum* avec une vitesse impressionnante. C'est pourquoi, passé le troisième jour, même les localisations les plus graves du syndrome sont susceptibles de rétrocéder rapidement. Au contraire, les cas mortels se terminent habituellement plus précocement, dès le premier ou le deuxième jour du syndrome neuro-végétatif.

Caractères généraux

Tous ces accidents se caractérisent, plus encore que par leur date d'apparition, par des traits cliniques et évolutifs d'une remarquable homogénéité et par leurs lésions faites partout d'une vaso-dilatation intense, pouvant aboutir à l'hémorragie. Certes, les documents anatomiques ne sont pas nombreux en ce qui concerne les altérations viscérales. Mais les biopsies cutanées, l'aspect des phénomènes muqueux, l'évolution si particulière des adénopathies, enfin, les lésions cérébrales réalisant un véritable œdème aigu du cerveau, concordent pour attribuer à ce syndrome un mécanisme unique : perturbation vaso-motrice violente et prolongée.

Un caractère commun relie encore tous ces éléments du syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie : c'est que la perturbation vaso-motrice y est généralement unique et n'a que peu de tendance à se reproduire par la reprise du traitement. Signalons, à titre de curiosité, qu'on a même pu reprendre impunément le traitement arsenical chez deux malades guéris d'une encéphalopathie arsenicale (MAERZ, GJESSING), la chrysothérapie chez un convalescent d'agranulocytose aorique (BRAILLON).

Insistons enfin, pour terminer cette étude clinique, sur l'extraordinaire diffusion des lésions, n'épargnant aucun organe, aucun tissu. Nous ne connaissons que les altérations des organes dont l'atteinte se traduit cliniquement, mais il est probable que toute l'économie subit au cours de ce syndrome des perturbations profondes.

Notons, de plus, qu'aucun traitement spécifique, aucun moyen prophylactique efficace, ne sont actuellement connus pour éviter ce redoutable syndrome.

Etude expérimentale

Les expériences plus haut citées de M. RIVALIER et ses collaborateurs doivent être considérées, selon nous, comme une reproduction exacte du syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie, quoique les circonstances et la brutalité de l'expérimentation expliquent, jusqu'à un certain point, le caractère immédiat des accidents et les phénomènes de choc associés. Mis à part les phénomènes de choc, tous les accidents reproduits chez l'animal sont, en effet, ceux que l'on observe en clinique. Les lésions intestinales, congestives et même hémorragiques, reproduites chez l'animal, rappellent les phénomènes congestifs que nous avons retrouvés chez l'homme. L'adénopathie, l'hypertrophie du tissu lymphoïde dues à l'irritation

du sympathique, expliquent les caractères si particuliers de la tuméfaction amygdalienne et ganglionnaire, sur lesquels nous avons insisté dans l'étude clinique. L'hypoleucie est un des éléments les plus constants du syndrome expérimental. En déposant la substance expérimentée au contact des filets sympathiques voisins d'un viscère important, on peut obtenir des lésions plus électives de tel ou tel organe : néphrite (CONTE), hépatite (BROCARD). Enfin, l'intervention du système neuro-végétatif dans l'hyperthermie est actuellement bien démontrée (LEMANT).

La nature sympathique — et purement sympathique — de la fièvre, des érythèmes, des adénopathies et énanthèmes, des néphrites, hépatites et syndromes sanguins du neuvième jour peut donc être considérée comme certaine. Seule, l'encéphalopathie n'a encore pu être reproduite expérimentalement (DE FONT-RÉAULX). Ce point s'explique par la difficulté de déterminer des lésions cérébrales par une action à distance et correspond aussi aux conditions très spéciales de l'encéphalopathie humaine : prédisposition nette au cours de la gestation, spécificité de certains groupements chimiques, comme nous l'avons montré ailleurs.

Essai pathogénique de la maladie de la chimiothérapie.

Rôle prépondérant du système neuro-végétatif dans sa production

L'étude clinique nous a révélé qu'il ne s'agissait point là d'accidents subordonnés à la substance médicamenteuse introduite dans l'organisme ; que la dose de ce médicament ne jouait nullement et qu'une prédisposition spéciale de l'organisme était nécessaire pour sa production ; enfin, que ces accidents étaient actuellement imprévisibles et inévitables. Ces arguments suffisent pour indiquer qu'il n'y a pas là

intoxication, mais bien intolérance de l'organisme au produit médicamenteux.

Cette réaction d'intolérance revêt une allure tout à fait spéciale du fait qu'elle affecte non pas un organe ou un tissu isolé, qu'elle se traduit non pas par des phénomènes de choc violent et transitoire (comme dans les accidents tardifs de sensibilisation et les accidents réactionnels d'emblée), mais bien par une réaction isolée du système neuro-végétatif en entier. La réaction de ce système, important entre tous, qui coordonne et contrôle le fonctionnement de tous les organes, se traduit par des signes bien spéciaux. Son atteinte totale explique la diffusion extrême des troubles observés, la participation possible à un degré variable de tous les tissus, d'où un véritable aspect de maladie générale. La physiologie du sympathique enseigne que la perturbation portant sur ce nerf donnera lieu avant tout à des phénomènes vaso-moteurs, les études récentes ont montré que des lésions cellulaires pouvaient en être la conséquence. *Brutale et transitoire*, une irritation du système neuro-végétatif se traduira en clinique par des phénomènes de *choc ; intense*, mais plus *tardive* et plus *prolongée*, elle engendrera des troubles d'évolution moins éphémère qui caractérisent la « *maladie de la chimiothérapie* » qu'on pourrait, voulant simplifier à l'excès, attribuer à une « *onde d'hypersympathicotonie* ». Enfin, la clinique enseigne que, dans certains cas, la réaction du système neuro-végétatif ne se produit pas nécessairement à chaque nouvelle administration du réactogène.

On voit l'immense intérêt de grouper dans une même étude tous ces accidents si éloignés en apparence les uns des autres et qui, en réalité, ont tous un « air de famille » dû à leur mécanisme pathogénique unique. L'individualisation du vaste cadre de

la « maladie de la chimiothérapie » que seule l'expérimentation a définitivement légitimée, a une valeur didactique et heuristique de premier ordre. Son étude analytique apporte des notions nouvelles pour la pathologie de différents viscères. Son étude synthétique pose des problèmes de pathologie générale de la plus haute portée.

Etude analytique

Il ne serait pas superflu de reprendre ici une à une les différentes manifestations qui peuvent faire partie de la maladie de la chimiothérapie et insister une fois de plus sur le fait que leur nature neuro-végétative ouvre des horizons nouveaux dans l'étude des splanchnopathies et qu'elle peut avoir des conséquences prophylactiques et des applications thérapeutiques dont nous ne pouvons encore mesurer l'importance. Nous passerons ici sous silence les phénomènes cutanés, muqueux, ganglionnaires et articulaires, parce que leur mécanisme neuro-végétatif est désormais aisément compréhensible. Leur symptomatologie est, par ailleurs, très typique et cette notion nouvelle ne risque pas de constituer un élément de confusion dans les dermatoses. Nul ne confondra, en effet, un érythème morbilliforme passager, où le système nerveux autonome intervient certainement pour une part décisive, avec une érythrodermie, où, si ce système joue un rôle quelconque — ce qui est discutable — c'est par un mécanisme très différent. Par contre, la démonstration de lésions viscérales d'origine neuro-végétative risque de faire généraliser trop hâtivement ces notions et, loin d'apporter un élément de discrimination, être cause de confusion.

1. *Néphrites*. — L'irritation du système nerveux autonome peut, dans certains cas, déterminer chez

l'animal une néphrite où aux lésions d'ordre circulatoire (congestion, œdème) s'ajoutent des lésions parenchymateuses. Au cours de la maladie de la chimiothérapie, une participation rénale peut également s'observer. Mais, il ne faudrait pas conclure de l'existence certaine de néphrites par troubles neuro-végétatifs à la fréquence de ce mécanisme. Une lésion toxique du rein, due au contact du parenchyme rénal avec le poison est une éventualité qui ne peut être niée et les réactions d'intolérance rénale n'empruntent pas que le mécanisme neuro-végétatif. Il ne faut pas oublier qu'il existe des circonstances où l'intolérance tissulaire se produit par une réaction antigène-anticorps qui aboutit à une nécrose parenchymateuse sans troubles de nature neuro-végétative *initiaux*. Les anticorps peuvent, d'après certains, se trouver à l'intérieur même des cellules. La réaction peut être démontrée sur des organes sensibilisés, même lorsque, après énérvation, on fait agir sur eux le réactogène *in vitro*. Il ne faut pas confondre le processus pathogénique de l'intolérance en général avec un mécanisme physio-pathologique de perturbation sympathique auquel trop hâtivement on a attribué d'innombrables syndromes viscéraux sous le nom d' « endosymphathoses ». De même qu'un trouble fonctionnel général peut agir par différents mécanismes, un mécanisme physio-pathologique peut être mis en action par des causes diverses (intoxication, trauma, infection, intolérance, dystrophie...) Pour pouvoir invoquer un facteur neuro-végétatif, il faut soit des circonstances étiologiques spéciales (et ce n'est alors qu'un élément de présomption), soit surtout un contexte clinique et des symptômes associés suffisamment évocateurs.

2. *Hépatites*. — Les mêmes considérations s'appli-

quent également aux hépatites. Expérimentalement, on a pu déterminer des lésions congestives et hémorragiques et même des dégénérescences cellulaires en agissant sur le sympathique périhépatique. Cliniquement, des hépatites peuvent indiscutablement s'observer au cours du syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie, quelquefois associées à un rash, à une angine. Mais là encore on ne peut faire jouer au système neuro-végétatif un rôle exclusif dans les hépatites réactionnelles, comme tendrait à le faire BROCARD (1).

3. *Syndromes sanguins.* — L'application de ces notions à l'étude des syndromes sanguins est non moins instructive. La conception d'une action directe du produit médicamenteux nocif sur les cellules sanguines ne peut en aucune façon rendre compte des modifications profondes de l'équilibre leucocytaire s'établissant très brusquement et disparaissant avec la même extraordinaire rapidité. Des observations d'agranulocytose médicamenteuse publiées par ROHR, par ROCH, montrent qu'en quelques heures les granulocytes peuvent disparaître du sang sous l'influence de l'absorption d'une dose infime de médicament, puis réapparaître rapidement pour atteindre un taux normal. Il est inconcevable qu'en si peu de temps les éléments cellulaires puissent être détruits, puis régénérés aussitôt. Le réactogène n'agit qu'en dérégulant un processus physiologique dont la fonction est de contrôler la *répartition* des globules sanguins et non leur *nutrition*. La réalité de ces phénomènes est dé-

(1) Pour le classement des réactions d'intolérance hépatique et rénale on consultera les thèses récentes de :

A. NÉGRÉANU. Les Intolérances Rénales (Paris, 1938).

Mme WOHLMUTH-LEWI. Les Hépaties Réactionnelles (Paris, 1939.).

montrée d'une manière particulièrement frappante par l'expérimentation.

4. *Encéphalopathie* (1). — Mais l'acquisition la plus importante dans l'étude analytique du syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie nous paraît être celle qui concerne le problème de l'encéphalopathie arsenicale. On sait combien le problème est actuellement confus et combien l'interprétation en varie selon les auteurs. Ainsi, par exemple, d'après M. MILIAN, il faut établir une distinction nette entre les phénomènes cérébraux accompagnés d'érythèmes et ceux qui évoluent d'une manière isolée. Les premiers seraient dus à une encéphalite infectieuse biotropique, les derniers témoigneraient d'une encéphalite toxique : l'apoplexie séreuse. Or, qu'il y ait ou non rash associé, l'encéphalite évolue presque toujours d'une façon stéréotypée, apparaît à la même date, tôt, au cours d'une cure arsenicale, dure 3 jours environ et, dans les cas favorables, guérit sans séquelles. Sur un simple signe associé, le rash, il nous paraît trop absolu de vouloir faire un classement dans un cadre cliniquement par ailleurs absolument homogène. L'encéphalopathie peut s'associer, nous l'avons dit, à d'autres éléments du syndrome sympathique : énanthème, hépatite, néphrite... et évolue exactement comme eux.

Mais s'il en est ainsi, le mécanisme pathogénique de l'encéphalopathie, si souvent débattu, se trouve du même coup singulièrement éclairci. Notre conception de la « maladie de la chimiothérapie » doit nous faire admettre l'intervention du système neuro-végé-

(1) Nous avons, avec notre Maître TZANCK, consacré un travail au problème de l'encéphalopathie arsenicale. La publication des deux premiers mémoires a été retardée par les hostilités. L'étude clinique paraîtra dans les *Ann. de Derm. et Syph.* (1939) ; l'étude pathogénique, dans la même revue en 1940.

tatif dans le déterminisme de l'encéphalopathie arsenicale. Les conditions dans lesquelles cette redoutable complication apparaît en clinique rendent cette interprétation pour ainsi dire certaine. Mais pour qu'une irritation du système nerveux autonome puisse donner lieu à un accident d'une telle gravité, il faut, la clinique nous le montre, un concours de circonstances tout à fait malheureux : une prédisposition spéciale (dont l'état de gestation présente l'exemple le plus typique), un réactogène de structure chimique spéciale (noyau benzénique avec un groupement oxhydrylé en para et aminé en méta par rapport à l'As), ce qui explique que dans le syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie l'encéphalopathie soit l'accident, heureusement, le plus rare. Peut-être est-ce aussi à cause de la complexité des facteurs étiologiques qu'il n'a pas été possible jusqu'à présent de reproduire expérimentalement un syndrome encéphalitique par l'intervention sur le système nerveux végétatif. Quoi qu'il en soit, la possibilité d'un syndrome encéphalitique aigu d'origine neuro-végétative ouvre des horizons nouveaux. Déjà, les travaux de M. ALAJOUANINE et de ses collaborateurs ont mis en lumière l'importance des perturbations brusques de la circulation cérébrale conduisant à un véritable œdème aigu du cerveau. Il est probable que ce ne sont pas là les seuls exemples de ce genre et nous verrons plus loin que certaines encéphalopathies des maladies infectieuses en constituent d'autres.

Cette conception nous a suggéré l'idée d'une possibilité d'*action thérapeutique* sur l'encéphalopathie arsenicale. On sait que nos moyens actuels sont absolument inopérants et ne modifient nullement la marche de la maladie. Nous avons pensé qu'il pouvait être logique (et anodin) de faire dans ces cas une infiltration novocaïnique des ganglions sympathiques

cervicaux. Nous n'avons pas eu l'occasion d'appliquer cette méthode au début d'une encéphalopathie authentique (dans un cas nous n'avons pu intervenir que *in extremis*, quelques minutes avant la mort). Nous n'avons essayé cette technique que chez une malade du service de notre Maître TZANCK. Il s'agissait, au 7^e jour de l'arsenothérapie, d'un syndrome fébrile accompagné d'une céphalée d'une telle violence qu'on craignait l'apparition de signes d'une encéphalopathie véritable. Quelques heures après le début de ces accidents nous fîmes une novocaïnisation du ganglion étoilé droit qui *au bout de quelques minutes* fit disparaître complètement la céphalée. Tout rentra aussitôt dans l'ordre. Nous nous gardons bien de conclure. Mais il y a là, nous semble-t-il, une voie intéressante qu'avec notre Maître TZANCK nous suivons dans le ferme espoir de pouvoir, enfin, agir efficacement contre la complication majeure de l'arsenothérapie.

*
**

Si, maintenant, nous cherchons à dégager LES ENSEIGNEMENTS du syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie envisagé dans son ensemble, c'est à un vaste problème de pathologie générale que nous allons nous heurter. N'oublions pas les erreurs du passé : méditons-en plutôt la leçon. On sait que les manifestations de ce syndrome ont été considérées pendant longtemps comme celles d'une maladie infectieuse. Fièvre, énanthème et adénopathie, rashes, courbature et arthralgies, ~~atteinte~~ viscérale, incubation, évolution cyclique — n'est-ce pas là à s'y méprendre le tableau d'une maladie infectieuse ? Il a fallu de longues années de discussions, d'observations, d'études cliniques et expérimentales (et il nous plaît de rendre ici hommage à notre Maître TZANCK qui a toujours défendu les idées qui nous paraissent justes) pour comprendre que cette interprétation primitive

était erronée tout en étant, en quelque sorte justifiée, sinon inévitable. C'est que les symptômes de certaines maladies infectieuses ne nous apparaissent plus aujourd'hui en rapport avec une action directe et spécifique du germe en cause. On sait, grâce aux travaux de M. REILLY, que le mécanisme des symptômes est tout autre et que l'intervention du système nerveux autonome joue un rôle primordial dans le déterminisme de ceux que nous avons plus haut énumérés. Dès lors, le mécanisme des symptômes de la maladie de la chimiothérapie peut être identifié à celui des manifestations cliniques de certaines maladies infectieuses. Il est déclenché ici par des antigènes microbiens, là par un réactogène chimique. C'est pourquoi l'étude de la maladie de la chimiothérapie nous conduit directement, à l'étude physio-pathologique des maladies infectieuses. Au même titre que l'expérimentation, elle constitue, de plus, le type d'une réaction neuro-végétative *pure* et isolée, tandis qu'au cours des maladies infectieuses d'autres antigènes microbiens ajoutent leurs effets à ceux des antigènes à action neuro-végétative prédominante. Il n'en sera que plus instructif de comparer la maladie infectieuse dans son ensemble à la réaction neuro-végétative isolée.

IV

LE RÔLE DU SYSTÈME NEURO-VEGETATIF DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

Il faudrait, pour étudier le rôle du système nerveux autonome dans les maladies infectieuses, retracer avant tout les remarquables expériences de M. REILLY et de ses collaborateurs. Elles démontrent définitivement qu'il est des infections dont l'expression clinique

est sous la dépendance d'une perturbation du système neuro-végétatif. Ces travaux ont eu un tel retentissement qu'il nous paraît inutile de dire ici une fois de plus, combien la pathogénie de la dothiéntérie, de la scarlatine, de l'érysipèle s'en est trouvé éclaircie. Signalons que la seule exploration par les méthodes cliniques a permis depuis longtemps à M. J. TINEL de soupçonner la participation du système nerveux végétatif au cours des maladies infectieuses. Dans le chapitre suivant, nous essaierons de préciser la place de la réaction neuro-végétative dans la pathogénie générale des maladies infectieuses et de voir dans quelle mesure ces notions récemment acquises peuvent être étendues. Dans ce chapitre, nous nous bornerons à exposer quelques faits essentiellement cliniques qui montrent que le système nerveux autonome intervient non seulement dans l'expression anatomo-clinique de certaines maladies infectieuses déjà constituées, mais qu'il peut encore être responsable de certaines manifestations inhabituelles des maladies infectieuses et du mécanisme de leur guérison.

Dans ces considérations, nous nous sommes inspirés de la très pénétrante analyse du syndrome malin des maladies infectieuses faite, à la suite des travaux de M. REILLY, par M. MARQUÉZY et Mlle LADET (1). Ce syndrome cliniquement individualisé depuis longtemps et bien connu des pédiâtres, peut survenir à l'occasion de n'importe quelle maladie, même parmi les plus bénignes. Il peut apparaître à n'importe quel stade de l'évolution de ces maladies : soit dès le début de l'affection qui est alors maligne d'emblée, soit au bout de quelques jours d'une évolution habi-

(1) MARQUÉZY et Mlle LADET. Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Rôle du système neuro-végétatif. (*Rapp. au Congrès des Pédiâtres de langue française*, x^e session, Paris 1938).

tuelle, constituant alors le syndrome d'aggravation, soit surtout peu de jours après la terminaison de la maladie initiale qu'on croyait guérie — c'est alors le syndrome secondaire malin. Nature et intensité de la maladie causale ne jouent aucun rôle déterminant dans l'étiologie du syndrome malin et, nous venons de le voir, la date d'apparition de ce syndrome est également variable. Mais ce qui n'est pas variable dans ce syndrome, c'est son expression clinique qui est presque toujours stéréotypée et son évolution, fatale dans la majorité des cas. A ce tableau clinique homogène correspondent des lésions anatomiques très particulières et qui contribuent à parfaire l'unité nosologique du syndrome. Dans tous les viscères, y compris le cerveau, on constate des désordres circulatoires, congestion, œdème, raptus hémorragiques associés à une tuméfaction remarquable du système lymphoïde et à des troubles du système réticulo-endothélial. Ce sont des lésions que les auteurs comparent à juste titre à celles que les expériences sur le système neuro-végétatif ont permis d'obtenir chez l'animal. La signification du syndrome malin, longtemps mystérieuse, se trouve donc actuellement élucidée, au moins quant à son mécanisme pathogénique : il s'agit d'une perturbation violente du système neuro-végétatif. Assurément, bien des problèmes restent encore obscurs. Ce n'est pas là à coup sûr une réaction neuro-végétative entièrement identique à celle qui se produit dans les maladies infectieuses, comme la fièvre typhoïde ou la scarlatine. Dans ces infections, la participation du sympathique est constante, obligatoire, en un mot, collective. Au contraire, la rareté du syndrome malin, la multiplicité et la complexité des facteurs initiaux qui y prédisposent font penser que la réaction sympathique se produit dans des circonstances variées. On peut concevoir,

comme le disent d'ailleurs M. MARQUÉZY et Mlle LADET qu'il s'agit d'une « réaction allergique » du système neuro-végétatif, en d'autres termes, d'une réaction individuelle où la prédisposition du sujet joue un rôle essentiel (on a longuement insisté autrefois sur la constitution « thymo-lymphatique » comme facteur prédisposant et on remarquera que l'hyperplasie du système lymphoïde y tient le premier rôle). Mais cette conception ne correspond sans doute pas à la majorité des cas. Les perturbations vago-sympathiques peuvent probablement être dues, dans certains cas, non plus à une réaction du système neuro-végétatif, mais bien à sa lésion, déterminée par la maladie causale et anormale par sa rareté. Nous en trouvons un exemple typique dans l'étude des formes malignes de la chorée de Sydenham, auxquelles notre ami Pierre MAURY a consacré sa thèse inaugurale (1). Pour cet auteur, le syndrome d'aggravation de la chorée serait dû à une extension des lésions aux centres cérébraux neuro-végétatifs, habituellement épargnés au cours de la chorée de Sydenham bénigne. Il ne s'agirait plus ici, répétons-le, d'une *réaction* du système neuro-végétatif, mais d'une *lésion* de ses centres. Quoi qu'il en soit, le mérite de ces travaux est d'avoir dépassé le stade des constatations purement anatomo-cliniques faites au cours du syndrome malin et de les avoir rattachées à un mécanisme physio-pathologique unique. Mais, une irritation du système nerveux autonome ne donne pas toujours lieu à un syndrome mortel. Quelquefois un syndrome d'apparence maligne tourne court et guérit complètement. Il n'en est pas moins probable qu'il s'est agi d'une complication analogue dans sa

(1) P. MAURY. Les formes malignes de la chorée de Sydenham (*Thèse Paris*, 1938.).

nature au syndrome malin authentique, mais que l'irritation du système neuro-végétatif a été moins intense ou moins prolongée qu'elle ne l'est dans les syndromes mortels. D'autre part, nous essaierons de montrer par des observations cliniques que toute une série de complications survenant au cours des maladies infectieuses dans les mêmes circonstances que le syndrome malin se traduisent par l'atteinte d'un seul ou d'un petit nombre^o de viscères. On peut concevoir qu'il ne s'en agit pas moins là encore d'une manifestation neuro-végétative, mais plus localisée. La gravité de ces syndromes viscéraux est alors fonction de l'intensité, de la durée de cette irritation et, surtout, de la nature du viscère touché. Cette atteinte de viscères isolés peut être comparée à celle que nous avons déjà constatée en étudiant la « maladie de la chimiothérapie ». Dès lors, il apparaît que le syndrome malin ne représente plus qu'une partie des complications des maladies infectieuses en rapport avec une perturbation neuro-végétative. Il s'inscrit dans un cadre clinique plus vaste, plus polymorphe aussi, qu'on pourrait appeler « *syndrome neuro-végétatif des maladies infectieuses* » par analogie avec le « syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie » plus haut étudié. Nous en verrons dans ce qui suit quelques exemples.

Les prodromes des maladies infectieuses

Les prodromes ou les symptômes de la période d'invasion des maladies infectieuses peuvent être constitués par certains éléments du « syndrome neuro-végétatif ». Les *rashes* qui ouvrent souvent la scène au cours des fièvres éruptives sont considérés depuis fort longtemps comme la traduction d'une irritation du sympathique vaso-moteur. Mais des symptômes

viscéraux peuvent également apparaître dès le début d'une maladie infectieuse. N'est-ce pas ainsi qu'on peut interpréter à la lumière des notions actuelles certaines formes à début anormal de la fièvre typhoïde? Ces néphro-typhus, pneumo-typhus..., on le remarquera, se manifestent en clinique par des symptômes bruyants, d'évolution rapide et la localisation initiale s'atténue lorsque se dévoilent progressivement les signes de la dothiéntérie; tous ces caractères s'expliquent bien par une perturbation du système neuro-végétatif viscéral, prémonitoire, indépendante et de nature différente de celle, plus durable, qui donne lieu aux symptômes de la période d'état. Quant à l'appendiculo-typhus, il n'a peut-être pas la même signification : l'inflammation du tissu lymphoïde appendiculaire ne représente qu'une localisation particulière de cette lésion élémentaire essentielle de la typhoïde due à l'action de la toxine typhique sur le système nerveux autonome. Les *néphrites précoces de la scarlatine* sur lesquelles le Professeur LEMIERRE a insisté, bénignes en général, même si elles s'accompagnent d'une rétention azotée importante, en raison de leur brève durée, peuvent également être considérées comme un syndrome d'irritation neuro-végétative ou coïncidant avec le début de l'infection. La brutalité des symptômes du *catarrhe suffocant*, son évolution extraordinairement rapide, la possibilité, exceptionnelle, d'une guérison sans séquelles nous ont paru depuis longtemps devoir rattacher cette « bronchite capillaire » à une perturbation brutale du système nerveux. C'est aussi à cette conception qu'arrive MARTROU dans sa récente thèse (1). Les *arthralgies* notées si souvent dans les prodromes des maladies infectieuses ressor-

(1) P. MARTROU. Contribution à l'étude du choc anaphylactique et du catarrhe suffocant. (Th. Paris, 1939.).

tissent peut-être également à ce mécanisme. Nous donnerons ici, à titre d'exemple, une observation tout à fait remarquable, bien qu'imparfaitement étudiée (il s'agissait d'un malade de ville pour lequel notre collègue ABAZA a été appelé en consultation) par l'association d'une hépato-néphrite avec un rash au cours de la période prodromique de la rougeole.

OBSERVATION XVI (1)

Chez un enfant s'installe brusquement un syndrome fébrile avec angine très intense. Le lendemain apparaît une éruption scarlatiniforme typique, mais très fugace. En même temps, on note la rareté des urines et une albuminurie appréciable. Le jour suivant, apparaît une éruption typique de la rougeole par sa topographie, son évolution, sa durée. Le même jour, le syndrome rénal s'accroît et, symptôme nouveau et inattendu, une jaunisse s'installe. Le syndrome hépato-rénal a complètement rétrogradé en quelques jours et la convalescence s'est poursuivie normalement.

La coexistence d'un rash illustre nettement la signification neuro-végétative d'une complication exceptionnelle au cours de la rougeole : l'hépto-néphrite.

Les complications de la période d'état et de la convalescence des maladies infectieuses

Les éléments du syndrome neuro-végétatif des maladies infectieuses apparaissent, semble-t-il, le plus souvent à la période d'état ou au début de la convalescence de ces maladies. Nous ne reviendrons pas ici sur le syndrome secondaire malin, sur le syndrome pseudo-grave, Dans leur rapport sur le syndrome malin, M. MARQUÉZY et Mlle LADET en ont donné une description anatomo-clinique très détaillée et ont mon-

(1) Cette observation inédite devait être publiée avec ABAZA. A notre grand regret nous ne pouvons en donner ici qu'un très court résumé.

tré le rôle du système neuro-végétatif dans le déterminisme de ces accidents. Le syndrome secondaire des maladies infectieuses n'est pas toujours fatal, mais même lorsque les signes cliniques se résument en une poussée thermique, accompagnée d'angine, de bubons, d'arthralgies, de néphrite sans trop altérer l'état général, le pronostic doit néanmoins être réservé, car l'évolution de ces syndromes secondaires généralisés ne peut jamais être prévue avec certitude. Nous bornerons notre étude à trois localisations particulières de ce syndrome, étant entendu que d'autres viscères peuvent également en être le siège. Nous ne ferons que citer des exemples d'hépatite et d'agranulocytose post-scarlatineuse, complications exceptionnelles au cours de cette infection et dont désormais on comprendra mieux la signification. Une étude plus détaillée sera consacrée aux encéphalites post-éruptives.

Hépatites de la scarlatine

On sait la rareté de cette complication dont nous avons pu trouver récemment deux exemples rapportés dans la littérature.

OBSERVATION XVII

(WISCH) (1)

Un homme de 29 ans a été pris brusquement trois jours avant son entrée à l'hôpital, de dysphagie, d'une forte fièvre, de vomissements et de nausées, ainsi que d'un grand abattement. Ce malade n'avait jamais eu aucune affection hépato-vésiculaire. On constate au moment de l'entrée un exanthème typique sur la poitrine, le ventre, le dos et les extrémités ; langue framboisée ; angine scarlatineuse avec adénopathie angulo-maxillaire droite. Les sclérotiques et la peau sont légèrement icté-

(1) Wisch. *Munch med. Woch*, 26 mai 1939, p. 808.

riques. Le foie n'est pas augmenté de volume, la rate n'est pas palpable. Les autres organes sont normaux. Dans le sang, légère leucocytose avec lymphopénie relative, formule déviée à gauche, pas d'éosinophilie. Urines couleur de bière, poids spécifique 1017, présence d'albumine. Culot : quelques leucocytes, pas d'hématies, pas de cylindres. Présence de bilirubine, augmentation de l'urobilinogène, pas d'urobiline. Pas d'acétone. Diazo-réaction négative. Selles acholiques. Pas de bradycardie, tachycardie « typique de la scarlatine » : 140. Alors qu'au bout de 3 jours l'exanthème pâlisait, la jaunisse s'accroissait. Le foie était alors palpable sur 2 travers de doigt sous le rebord costal et sensible à la pression. Bilirubinémie : 4 mgr 6. Le malade était inquiet, se plaignait d'anorexie et de prurit. Le pouls est ralenti par rapport à la température. Après 8 jours de diète et de traitement symptomatique, l'ictère disparut. Bilirubine et urobilinogène disparurent des urines, les selles se recolorèrent. Le foie revint à ses dimensions normales. Au dixième jour de la maladie un rhumatisme scarlatin est apparu. Le malade est sorti entièrement guéri au 43^e jour de la maladie.

OBSERVATION XVIII

(WISCH) (1)

Un garçon de 8 ans est entré à l'hôpital au stade de desquamation de la scarlatine dont le diagnostic avait été fait antérieurement en ville. Dans les antécédents ni ictère, ni aucune autre affection hépato-vésiculaire. Après une évolution apyrétique de 8 jours, est apparue, avec une ascension thermique, une légère lymphadénite angulo-maxillaire bilatérale. Puis, après un vomissement, précédé d'anorexie et d'autres signes digestifs, apparut un ictère de moyenne intensité. Le foie n'est ni augmenté de volume ni douloureux. La rate n'est pas palpable. Les selles sont acholiques ; il y a de la bilirubinurie, une augmentation de l'urobilinogène, présence d'urobiline ; pas d'acétone ; diazo-réaction négative. Bilirubinémie : 3 mgr. 4. Bradycardie. Guérison en 10 jours. L'ictère a disparu, les selles se sont recolorées et les urines éclaircies.

(1) WISCH. *Ibid.*

L'auteur qui a publié ces observations insiste sur la rareté des ictères au cours de la scarlatine. Il considère cette complication comme un « ictère allergique ». Cette dénomination ne fait que traduire, improprement d'ailleurs, le fait qu'il s'agit là d'une réaction individuelle. Il nous semble qu'on peut rattacher ces deux observations au syndrome neuro-végétatif des maladies infectieuses et l'on remarquera que dans la deuxième, l'hépatite était accompagnée d'une adénopathie.

Pseudo-rhumatisme infectieux et rhumatisme scarlatin

La question si souvent discutée des pseudo-rhumatismes infectieux et du rhumatisme scarlatin peut également bénéficier de l'individualisation du cadre du syndrome neuro-végétatif des maladies infectieuses. Nous ne pouvons discuter ici cette notion comme elle le mériterait. Disons seulement que l'arthralgie s'observe souvent au cours du syndrome que nous étudions, que, même isolée, elle peut en avoir la signification. Le rhumatisme scarlatin, en dehors des rares cas où il correspond à un réveil de la maladie de Bouillaud, en serait alors un exemple typique à notre observation XVII où il s'associe à une hépatite est à ce sujet très démonstrative.

Hypogranulocytose de la scarlatine

Il nous paraît intéressant de transcrire ici une très curieuse observation d'hypogranulocytose survenue à l'occasion d'une scarlatine. Si l'on songe qu'au cours de cette infection, le tableau sanguin est tout à l'opposé de cette formule, on comprendra que seule une action du système neuro-végétatif est capable de conduire à une telle complication, lorsque celle-ci est

transitoire et ne peut être interprétée comme une lésion infectieuse des organes de l'hémopoïèse.

OBSERVATION XIX

(ANDRIEUX et AUJALEU) (1)

V..., âgé de 21 ans, entre dans notre service le 24 décembre 1934, pour éruption scarlatineuse. Il s'agit, en effet, d'une scarlatine typique, avec température à 40°, pouls à 110 et traces d'albumine dans les urines. Le phénomène d'extinction de Schultz-Charlton confirme le diagnostic clinique. La tache blanche d'extinction a 2 cm. de diamètre. Il n'y a rien de notable dans les antécédents de ce malade, si ce n'est une rougeole sans gravité dans l'enfance. L'évolution de la scarlatine paraît devoir être celle que nous observons habituellement chez nos soldats. Le 30 décembre, 6 jours après le début, l'apyrexie est complète et la desquamation s'amorce. Les 1^{er} et 2 janvier, une élévation thermique atteignant 40° se produit, accompagnée d'une légère oppression et de douleurs vagues dans l'hémithorax droit. La base pulmonaire droite en arrière est submate. Une hémoculture reste stérile. Du 3 au 12 janvier, nous assistons à l'évolution d'une pleurésie séro-fibrineuse de la base droite avec ses signes habituels. La température se maintient autour de 39°, le pouls dépasse 100. Le liquide retiré par ponction exploratrice est clair, contient surtout des lymphocytes, reste stérile à la culture et, inoculé à un cobaye, ne détermine aucune lésion tuberculeuse. A partir du 13 janvier l'épanchement pleural diminue, la température oscille entre 39° et 37°, le pouls reste autour de 100, la T.A. mesurée à l'appareil de Vaquez-Laubry est égale à 10-6. L'état général est franchement médiocre, bien que le malade s'alimente convenablement. Le 30 janvier, l'épanchement s'est presque résorbé et a fait place à de nombreux frottements pleuraux. L'apyrexie est complète, mais le malade est très pâle et accuse une légère dysphagie. L'examen hématologique pratiqué pour la première fois donne les résultats suivants : Hématies, 2.090.000 ; Hg : 65% ; Leucocytes, 2.300 ; Lymphocytes, 51% ; Monocytes, 8% ; Polys neutrophiles, 22% ; Cellules de Rieder, 2% ; Métamyélocytes neutrophiles, 3%. En valeur

(1) ANDRIEUX et AUJALEU. *La Prat. Méd. Fr.*, mars 1936, p. 186.

absolue par mm. cube, le nombre des éléments granuleux est de 575 (contre 5.000 normalement) et celui des mononucléaires de 1.400 (contre 2.000 normalement). Des ampoules d'extrait de foie buvable sont ajoutées au traitement reconstituant général déjà institué. Le lendemain, la dysphagie a augmenté. Le pilier antérieur gauche est nettement rouge et porte une petite fausse membrane qui cache une ulcération. Sur cette ulcération qui ne saigne pas, on n'a pu mettre en évidence ni bacille de Loeffler, ni association fuso-spirillaire, ni coccus pyogène. Le 4 février, les signes généraux et locaux persistent sans changement. La formule sanguine s'est modifiée dans le sens d'une diminution de l'anémie et de l'hypogranulocytose. Hématies, 3.940.000; Hg, 90%; Leucocytes, 3.450; Lymphocytes et moyens mononucléaires, 24%; Monocytes, 24%; Polys neutrophiles, 39%; Cellules jeunes, 11%; Cellules de Rieder, 1 %. Soit : Granulocytes, 1.380 par mm. cube et mononucléaires, 1.650. Il y a 345.000 plaquettes. Le temps de saignement est de 3 min. 30 sec. Le temps de coagulation est de 8 min., avec un caillot légèrement moins rétractile que normalement. La résistance globulaire recherchée sur les hématies déplasmatisées donne les résultats suivants : Début de l'hémolyse, 3,5 ; hémolyse totale, 2,5. Le 7 février, amélioration générale. La formule est devenue : Hématies, 3.620.000 ; Hg., 90 % ; Leucocytes, 6.400 ; Lymphocytes et moyens monos, 30% ; Monocytes, 16% ; Polys neutrophiles, 51% ; Polys éosinophiles, 1% ; Cellules jeunes, 2%. Les jours suivants, l'amélioration se poursuit tant au point de vue général que localement au niveau du pharynx. Le malade quitte le service le 1^{er} mars, encore légèrement asthénique, mais ne présentant aucune séquelle radiologique ou clinique de son affection pleurale. La dernière formule sanguine faite le 28 février était normale : Hématies, 4.200.000; Hg, 95%; Leucocytes, 10.500; Lymphocytes et moyens monos, 18%; Monocytes, 7%; Polys neutrophiles, 70%, soit 7.800 par mm. cube; Polys éosinophiles, 5%; Plaquettes, 130.000. En résumé, au décours d'une scarlatine compliquée de pleurésie séro-fibrineuse non tuberculeuse, nous avons assisté à l'évolution d'un syndrome d'hypogranulocytose avec anémie et ulcération pharyngée. Ce syndrome a rapidement rétrogradé après l'institution d'un traitement par extrait hépatique buvable.

Cette complication tout à fait insolite au cours de la scarlatine n'a pu être interprétée à l'époque par les auteurs. La date d'apparition de cette hypogranulocytose, l'évolution rapide, la fréquence de l'agranulocytose provoquée par l'intervention sur le sympathique nous font ranger cette observation dans le syndrome neuro-végétatif des maladies infectieuses.

LE PROBLEME DES ENCEPHALITES POST-ERUPTIVES

La nature des encéphalites post-éruptives est encore à l'heure actuelle souvent discutée. On peut prendre pour le type idéal de ces encéphalites celle qui complique la vaccination jennérienne, car elle est la plus fréquente, elle apparaît dans des conditions presque expérimentales et on connaît parfaitement le virus de la vaccine dont on peut chercher la destinée dans l'organisme. Mais les mêmes discussions s'appliquent aux autres encéphalites post-éruptives (post-varicelleuse, post-morbilleuse...). Constatons que ces encéphalites sont, heureusement, fort rares ; qu'elles semblent être devenues plus fréquentes depuis 1923, bien qu'elles fussent connues avant cette date ; elles apparaissent vers le huitième jour après le début de la maladie initiale, évoluent rapidement, revêtent le tableau clinique toujours identique, d'une encéphalite aiguë avec convulsions ou paralysies. La mort est fréquente, mais la guérison peut se voir et se fait alors sans séquelles. *On ne peut assimiler à ces complications cérébrales violentes celles qui se font à bas bruit*, se caractérisent par une paralysie isolée et parcellaire sans signes associés ; en pareil cas, il est rare de voir la paralysie régesser.

Deux théories s'affrontent pour expliquer ces encéphalites post-éruptives.

Pour certains auteurs, c'est le virus de la maladie primitive lui-même qui, à la faveur d'un neurotropisme accidentel et imprévisible, se localiserait sur le névraxe et entraînerait la complication encéphalitique. On fait état du neurotropisme du virus vaccinal chez le lapin et du fait que les signes cérébraux apparaissent le huitième jour, à la période de généralisation du virus ; on rappelle également l'action curative du sérum de convalescent (sérum « homologue » de Harder, Hekman, Netter, Béclère). En réalité, le neurotropisme du virus n'existe que chez l'animal, puisque le neuro-vaccin ne se complique pas plus souvent d'encéphalite que le vaccin ordinaire : seul employé en Espagne, il n'a jamais produit d'encéphalite post-vaccinale (GALLARDO). Les lésions de l'encéphalite post-vaccinale sont très différentes de l'encéphalite du lapin. Le cerveau encéphalitique humain est très pauvre en virus, alors que celui-ci se multiplie prodigieusement dans le cerveau de l'animal. L'action du sérum homologue n'est peut-être pas très spécifique. Enfin, on ne comprend pas pourquoi l'encéphalite apparaît si tardivement, au moment où l'immunité commence à être solide. En fait, même pour les tenants de la théorie spécifique, certaines circonstances spéciales sont nécessaires pour qu'une encéphalite se produise : M. J. COMBY invoque une toxine spéciale ; L. VAN BOGAERT parle d'une réaction hyperergique, parallergique, c'est-à-dire d'une réaction individuelle à type cérébral ; ECKSTEIN, sur la foi d'une reproduction expérimentale restée unique, considère que le virus acquiert, au cours de son passage par le cerveau malade, des propriétés spéciales, déterminant des lésions nécrotiques et hémorragiques chez l'animal.

Pour la majorité des auteurs français, l'encéphalite post-éruptive est due à un réveil, sous l'influence de

la maladie causale, d'un germe ou d'un virus neurotrophe, vivant dans l'organisme à l'état latent. En somme, il s'agirait d'un accident biotrope vrai, le virus de sortie étant toujours le même, ce qui expliquerait la similitude anatomique et clinique de toutes ces encéphalites post-éruptives, point inexpliqué par la théorie précédente. Pour étayer cette conception, on invoque la plus grande fréquence de ces encéphalites depuis 1923, date à laquelle plusieurs infections neurotropes sont devenues très communes ; on veut voir dans l'expérimentation des arguments de poids : sortie d'un bacille saprophyte au cours de la vaccination (PETTE), augmentation de la sensibilité du cerveau au virus herpéto-encéphalitique au cours de cette même vaccination (LEVADITI et NICOLAU). En réalité, l'argument épidémiologique serait d'une grande valeur, si l'encéphalite post-éruptive était due à un de ces virus neurotropes fréquents actuellement et bien connus bactériologiquement ; or, il n'en est pas ainsi et jamais on n'a pu isoler le virus de ces complications cérébrales post-éruptives. *On a voulu tout naturellement attribuer à un virus hypothétique unique l'unité anatomo-clinique que représente l'encéphalite post-éruptive*, mais sans aucune preuve convaincante.

On le voit donc, ni l'une ni l'autre des deux grandes théories pathogéniques n'est satisfaisante. Or, il suffit d'avoir l'attention attirée sur le syndrome neurovégétatif des maladies infectieuses pour considérer aussitôt l'encéphalite comme faisant partie de ce syndrome. Mêmes circonstances d'apparition : habituellement quelques jours après le début de la maladie initiale. Même évolution rapide et grave, compensée par la possibilité d'une guérison sans séquelles. Même disproportion entre la bénignité de la maladie initiale et la complication. Ajoutons qu'au cours du syn-

drome malin — que ces symptômes cérébraux (convulsions, paralysies) aient été noté ou non — l'examen anatomique révèle toujours des lésions cérébrales importantes sur lesquelles MM. ALAJOUININE et MARQUÉZY insistent à juste titre : œdème et congestion intense, « cerveau hortensia ». Ces lésions constituent également le trait dominant des encéphalites post-éruptives. Enfin, il n'est pas exceptionnel de voir l'encéphalite s'associer à d'autres éléments du syndrome neuro-végétatif : si nous nous en tenons aux seuls rashes, nous trouvons parmi les cas rapportés dans la thèse de Mlle M. T. COMBY deux cas d'encéphalite associés à un érythème « d'origine indéterminée », fugaces, et évoquant au maximum la participation neuro-végétative (1).

Une telle conception des encéphalites post-éruptives rend donc le mieux compte du mécanisme pathogénique de cette complication. *Ce cadre clinique homogène correspondrait, pour nous, non pas à un virus ou à une toxine hypothétique unique, mais bien à un mécanisme physiopathologique commun.* (N'a-t-on pas attribué le syndrome malin à une infection ou une intoxication spéciale?) Encore, fallait-il démontrer qu'au cours des encéphalites post-éruptives, les centres neuro-végétatifs étaient bien le siège de lésions importantes. Nous avons pu les mettre en évidence avec une netteté remarquable dans un cas d'encéphalite post-zonateuse chez un enfant de trois ans. Il nous semble intéressant de la transcrire ici.

OBSERVATION XX

(publiée avec M. J. PARAF et W.-E. MAFFEI)

Mau..., (Eugène). Agé de 3 ans, est envoyé dans notre

(1) Mlle M. T. COMBY. Syndromes encéphalitiques au cours des maladies infectieuses de l'enfance. (Thèse Paris, 1932. Observations 26 et 33).

service d'isolement à l'hospice de Bicêtre, le 30 juillet 1938. L'enfant est d'apparence normale. Aucun antécédent particulier ne peut être relevé. La cuti-réaction à la tuberculine est positive; une radiographie pulmonaire montre l'intégrité des parenchymes. A plusieurs reprises on a constaté la présence de bacilles diphtériques dans la gorge et le nez de cet enfant. En septembre 1938, l'enfant est atteint d'une broncho-pneumonie aiguë sévère qui a guéri en 8 jours. L'état général de l'enfant restant médiocre, l'hypotrophie étant marquée, nous prescrivons une série d'injections de sulfarsenol. L'enfant a reçu ainsi 0 gr. 005 de ce produit le 18 octobre, 0 gr. 01 le 24, 0 gr. 015 le 27, 0 gr. 02 le 31 de ce même mois, puis le 3, 7 et 10 novembre 1938 respectivement 0 gr. 025, 0 gr. 03 et 0 gr. 035 de sulfarsenol, soit au total 0 gr. 14 de ce médicament en 23 jours pour une série de 7 injections. Nous avons, dans notre communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, discuté, pour le rejeter, le diagnostic d'encéphalopathie arsenicale. Il nous paraît inutile de revenir ici sur ce point. Le 8 novembre, on s'aperçoit de la présence sur la paroi thoracique droite, dans le territoire de D7, de deux placards rouges couverts de vésicules, accompagnés d'une adénopathie axillaire : il s'agit incontestablement d'un zona intercostal manifeste. Dans le service, strictement isolé, tout contact avec une personne étrangère n'est pas à envisager. Parmi le personnel soignant, les médecins, parmi les enfants nouvellement reçus dans le pavillon, aucun cas de zona ou de varicelle n'a pu être identifié malgré une enquête minutieuse. Le zona intercostal ne détermine chez notre enfant aucun trouble fonctionnel et suit son évolution habituelle sans donner lieu à des poussées nouvelles. Mais le 12 novembre, soit le 5^e jour du zona, à 6 h. 50 du matin, une crise convulsive d'une rare violence surprend l'enfant en pleine santé apparente. Les secousses ont commencé à la face, puis ont gagné le bras, la jambe et sont restées localisées à la moitié droite du corps. Elles ont été accompagnées de vomissements, de diarrhée, d'ascension de la température (38°9) et de la tension artérielle (12-4). Les crises sont subintrantes jusqu'à 14 h. 45, l'enfant se cyanose fortement au cours des accès, reste plongé dans un coma profond pendant les courts moments de répit. Mais dans la soirée l'espoir renaît : les crises convulsives s'espacent, puis cessent. L'enfant sort

du coma, semble s'intéresser à ce qui l'entoure, sourit à son infirmière, accepte même de manger. Il est atteint d'aphasie avec hémiplégie droite (sans signe de Babinski, toutefois). Le lendemain, 13 novembre, l'amélioration s'accroît, la paralysie est moins marquée que la veille. L'hémiface droite est le siège de quelques secousses musculaires, mais il n'y a pas de myoclonies sur le reste du corps. Pas de signes méningés. Pas de Chvostek. L'examen du fond d'œil ne montre pas d'œdème papillaire, mais permet simplement de constater une légère dilatation des veines. Cette amélioration était malheureusement trompeuse. Le 14 novembre à l'aube, une nouvelle crise convulsive, très violente et très prolongée entraîne la mort de l'enfant. Signalons que par la suite il y eut dans le service une petite épidémie de cas alternés de zona et de varicelle. L'examen anatomique n'a pu être fait qu'à la 40^e heure après la mort et a dû se borner au seul prélèvement du cerveau, à l'exclusion de la moëlle épinière, des ganglions spinaux et des viscères dont l'examen anatomique eût été du plus haut intérêt. Mais ce n'est que pour l'intérêt scientifique hors pair de ce cas que nous avons pu obtenir une dérogation aux règles de l'opposition judiciaire pour l'examen du cerveau seulement. — *Aspect macroscopique* : Le cerveau est fortement congestionné. Des vaisseaux énormes parcourent la corticalité. L'organe est considérablement œdématisé. — *Recherches bactériologiques* : Des broyats de différentes parties du cerveau en eau physiologique ont été inoculés dans le cerveau de 8 souris, dans les espaces sous-dure-mériens de 4 lapins. La cornée de 2 autres lapins a été scarifiée avec ce même produit; 2 lapins ont reçu enfin une injection de ce broyat dans la chambre antérieure de l'œil. Toutes ces recherches se sont révélées vaines. — *Examen histologique* (1) : Après inclusion dans la celloïdine, examen par les méthodes de NISSL, de SPIELMEYER, et de van GIESON. Quelques préparations ont été colorées par l'hématéine-éosine. — 1° *Congestion* : ce qui frappe tout d'abord à l'examen histologique, c'est l'importance des lésions congestives. La congestion est généralisée et porte sur les vaisseaux méningés, comme sur ceux du parenchyme nerveux, mais son intensité va-

(1) L'examen anatomique détaillé et les nombreux documents photographiques qui s'y rattachent seront publiés ultérieurement.

rie avec les régions. Très importante pour les artères et les artérioles des méninges où la vaso-dilatation arrive à créer de véritables lacs vasculaires, elle est relativement peu marquée dans les couches plus profondes du parenchyme. On voit ainsi très distinctement la limite entre la substance grise et la substance blanche inégalement congestionnés. La congestion atteint le maximum d'intensité dans la substance blanche où capillaires et artérioles dilatés forment des traînées parallèles au trajet des fibres nerveuses. Cet aspect se retrouve avec une intensité toute particulière dans les lobes pariétaux et occipitaux. — 2° *Lésions hémorragiques* : Malgré la congestion très intense et généralisée des vaisseaux cérébraux, on ne note aucune extravasation sanguine, aucune hémorragie, même discrète, autour des vaisseaux. Nous insistons, cependant, sur une exception : c'est au niveau du noyau du X que se sont produites des lésions hémorragiques périvasculaires. Dans cette région les origines du X sont littéralement inondées par des hémorragies annulaires s'étant produites autour des artérioles dont le pourtour est non seulement distendu, mais encore entièrement rempli d'hématies. — 3° *Œdème* : L'œdème a considérablement distendu la totalité de l'organe. Facilement visible dans les espaces intercellulaires, il est particulièrement net dans les espaces périvasculaires de VIRCHOW-ROBIN qui forment autour des vaisseaux des gaines vides de tout contenu figuré. Le processus œdémateux est aussi très marqué dans les espaces sous-arachnoïdiens : les mailles arachnoïdiennes des leptoméniges sont partout très distendues. — 4° *Lésions cellulaires* : Les cellules nerveuses de toutes les régions de l'encéphale présentent une tuméfaction aiguë (aspect lavé). Les cellules de l'oligodendrogliose offrent, par places, le même aspect. — 5° *Lésions de la substance blanche* : C'est dans la substance blanche que prédominent tous les désordres que nous avons plus haut décrits. Les lésions congestives et œdémateuses sont généralisées et il n'est pas un territoire où elles ne soient présentes. Mais certaines régions sont le siège, par ailleurs, de lésions dont la nature inflammatoire se traduit en outre par une forte infiltration cellulaire. Les vaisseaux y sont entourés de manchons lymphocytaires et la lumière en est, par endroits, bourrée de polynucléaires. De tels foyers se trouvent dans la capsule blanche interne et dans le pied

du pédoncule cérébral ; la topographie de ces lésions rend compte de l'hémiplégie dont était atteint notre malade. Il n'y a pas d'altération des faisceaux myéliniques.

— 6° *Lésions de la substance grise* : Contrastant avec les lésions profondes de la substance blanche, celles de la substance grise sont peu marquées et très discrètes. C'est ainsi que, dans le cortex cérébral on ne rencontre que de très rares foyers inflammatoires. On y trouve un processus de nécrose du tissu nerveux, des images de neuronophagie et des nodules gliaux où on reconnaît des cellules en bâtonnet. Le *locus niger* est indemne, mais on trouve à son extrémité interne un petit foyer lymphocytaire, identique à celui du pied du pédoncule dont il est la propagation. Un petit foyer inflammatoire se trouve aussi dans le noyau rouge. Mais à ces lésions disséminées et peu marquées des différentes régions grises s'oppose l'intensité considérable et peu commune des lésions rencontrées dans les *centres hypothalamiques*. C'est là qu'on distingue le plus nettement la violence du processus inflammatoire, l'importance de la destruction cellulaire et l'intensité de la neuronophagie. — 7° *Lésions cérébelleuses* : Remarquons encore que dans le cervelet existent plusieurs cellules de Purkinje à noyau double ; cette anomalie est sans rapport avec le processus inflammatoire que nous avons décrit, elle est cependant digne d'être notée chez cet enfant qui ne présentait pas de signes d'hérédosyphilis ; on sait, en effet, que les cellules de Purkinje binucléées sont considérées comme une anomalie de développement de ces éléments due à la syphilis héréditaire et se voient notamment dans la P.G. juvénile.

En résumé, au cours de cette encéphalite post-zonateuse, nous avons pu constater les lésions habituelles des encéphalites post-éruptives : œdème, congestion, infiltration leucocytaire périvasculaire, prédominance des lésions dans la substance blanche. Nous avons trouvé, de plus, quelques foyers discrets dans la substance grise corticale. Mais les lésions cellulaires les plus importantes, les plus violentes se trouvaient incontestablement dans les centres neurovégétatifs hypothalamiques et dans les noyaux d'ori-

gine du vague. Ces lésions ayant entraîné, à n'en pas douter, une perturbation vago-sympathique considérable, seraient peut-être passées inaperçues, si nous ne les avions cherchées *de propos délibéré*, guidés par la conception que nous avons de la nature des encéphalites post-éruptives. Il importerait de rechercher désormais minutieusement de telles lésions au cours des syndromes encéphalitiques aigus. Mais, même en leur absence, il ne serait pas logique de nier la possibilité de l'intervention du système neuro-végétatif, car son inhibition ou excitation fonctionnelle peut ne pas être révélée par l'examen anatomique et néanmoins donner lieu à des désordres graves.

Ainsi, selon nous, l'encéphalite post-éruptive serait au « syndrome neuro-végétatif des maladies infectieuses », ce qu'est l'encéphalopathie arsenicale au « syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie ». Des points communs, il en est d'innombrables : même rareté, même évolution rapide et grave avec possibilité de *restitutio ad integrum*; mêmes lésions congestives et œdémateuses, même contexte clinique, même spécificité relative pour certains agents (ici arsenic avec disposition spéciale particulière des groupements chimiques, là fièvres éruptives). Mais il existe aussi des différences : l'encéphalopathie arsenicale représente la seule complication cérébrale de l'arsenothérapie (à peu d'exception près) ; elle est en rapport avec une *réaction* violente du système neuro-végétatif et donne lieu à un tableau anatomique où congestion et œdème sont les seules altérations, témoignant d'une atteinte neuro-végétative pure. Au contraire, dans les encéphalites post-éruptives, on trouve « quelque chose de plus » : une note *lésionnelle* plus diffuse et l'association d'une réaction inflammatoire cellulaire. Ici, on constate des infiltrations péri-vasculaires et, de plus, des foyers inflammatoires dans l'écorce

grise. Aussi, ces lésions sont-elles un peu plus complexes que celles de l'encéphalopathie arsenicale. Nous pourrions les considérer comme l'association, dans des proportions variables, de deux éléments différents : a) d'une part, un élément réactionnel en rapport avec une atteinte des centres nerveux végétatifs, absolument superposable à celui de l'encéphalopathie arsenicale, donnant lieu à l'œdème et à la congestion, imprimant à la maladie son caractère bruyant et grave, mais pouvant aussi rétrocéder et guérir complètement ; b) d'autre part, un élément lésionnel, sous la dépendance peut-être du virus de la maladie causale lui-même ; son action rendrait compte des infiltrations cellulaires périvasculaires, de l'existence de foyers inflammatoires et de neurophagie dans le cortex, lésions définitives et incurables. Mais ces dernières lésions ne peuvent entraîner la symptomatologie encéphalitique à grand fracas, elles passent entièrement inaperçues lorsqu'elles siègent dans une région muette de l'encéphale, évoluent silencieusement sous la forme d'une paralysie isolée et plus ou moins étendue lorsqu'elle siège dans la zone motrice ; en revanche, elle ne rétrocède qu'exceptionnellement. *Ainsi, l'étude anatomique et physio-pathologique nous fait retrouver la dualité clinique des complications cérébrales des fièvres éruptives sur laquelle nous avons insisté au début de cet aperçu sur les encéphalites post-éruptives. Ainsi s'expliquent également les discussions des histologistes qui, selon la prédominance des lésions œdémato-congestives ou dégénératives, ont tendance à rattacher l'encéphalite post-éruptive soit à l'« encéphalite hémorragique » arsenicale, soit aux encéphalites infectieuses.*

Le rôle du système neuro-végétatif dans le mécanisme de guérison des infections

Nos connaissances actuelles de la nature des « phénomènes de choc » permettent de mieux comprendre le mécanisme d'action des moyens thérapeutiques dits « de choc ». Dans leur étude déjà citée sur les « germes de sortie », M. RIVALIER et ses collaborateurs signalent également qu'au cours des maladies infectieuses, une irritation du système nerveux végétatif déterminant un choc peut avoir une action décisive sur l'évolution de l'infection. Mais ces auteurs semblent avoir surtout pensé aux infections localisées. Une inflammation violente du système lymphoïde peut avoir dans ces cas une conséquence variable selon l'intensité de cette réaction hyperergique : point trop importante, elle a un effet favorable et contribue efficacement à l'encerclement des microbes et à leur lyse ; trop importante, elle a un effet franchement fâcheux en permettant aux microorganismes de passer les relais ganglionnaires hyperémiés et de déterminer ainsi la généralisation de l'infection. La clinique montre que même en cas d'infection généralisée d'emblée, la thérapeutique de choc peut être d'un grand secours. On peut penser que l'organisme dont les réactions sont inhibées par l'envahissement microbien, est incapable de faire spontanément les frais de la guérison. Si, à ce moment, on peut déclencher dans cet organisme en état d'inertie une réaction neuro-végétative, celle-ci aura pour conséquence une extraordinaire mobilisation des macrophages qui pourront lutter avec succès contre les germes pathogènes. Certes, on ne peut toujours déclencher à coup sûr un choc thérapeutique, réaction essentiellement individuelle. C'est ce qui explique qu'il s'agit dans ce cas d'une thérapeutique également individuelle et dont les effets sont imprévisibles. Le

choc sera déclenché chez tel malade par une injection de vaccin, chez tel autre par une injection de protéine étrangère, chez un dernier par une transfusion de sang. Il serait donc vain de croire à la spécificité d'action de tous ces moyens thérapeutiques. Ils n'ont de spécifique que la réaction à laquelle ils donnent lieu. Ainsi, la réaction neuro-végétative constitue un des principaux moyens de défense de l'organisme contre le microbe et nous semble correspondre exactement à la notion de la « biophylaxie » de M. TZANCK.

Nous pourrions rapporter ici de nombreuses observations d'infection généralisée dont la guérison s'est faite à la faveur d'un choc thérapeutique. Il nous suffira de citer un cas récemment étudié dans le service de notre Maître GAUTIER. Cette observation est particulièrement impressionnante, comme on va pouvoir en juger.

OBSERVATION XXI (1)

M. Abe..., âgé de 27 ans, marchand forain, a toujours joui d'une excellente santé. Cependant, depuis quelques mois, il se plaint de douleurs gastriques qui l'ont condamné à suivre un régime alimentaire, à la vérité assez large. Le 14 juillet 1939 un état fébrile de courte durée n'a nullement effrayé notre malade qui croyait avoir été atteint d'une légère grippe. Mais au bout de quelques jours, la température montait à nouveau, atteignait rapidement 40° et s'y maintenait d'une façon prolongée. Cette pyrexie ne s'accompagnait d'aucun signe de localisation, d'aucune manifestation cutanée, en particulier. Mais elle devenait rapidement inquiétante, car elle ne manifestait aucune tendance à l'amélioration, s'accompagnait d'un état général de plus en plus mauvais : le malade était pâle, transpirait abondamment, présentait une véritable intolérance gastrique, ne supportait aucun aliment et rendait, aussitôt absorbées, les préparations sulfamidées qu'on avait prescrites. Cet état alarmant du-

(1) Cette observation devait être publiée avec A. Lafitte.

rait depuis 3 semaines lorsqu'on demanda à LAFITTE d'examiner ce malade. A son examen, le 18 août 1939, notre collègue se trouve en présence d'un malade profondément abattu, plongé dans un état de torpeur et indifférent à ce qui l'entoure. Il se plaint de violentes douleurs dans la région épigastrique, mais l'examen de l'abdomen ne montre aucun signe anormal, aucune contracture, pas de météorisme, ni de gargouillement dans les fosses iliaques. La rate n'est pas perceptible, le foie est normal. A la base pulmonaire droite il existe un minime foyer de congestion qui disparaîtra en quelques heures. Le cœur est normal, la T.A. à 11-6, le pouls rapide, à 130, mais bien frappé. Examen neurologique négatif, aucune raideur, pas de signe de Kernig. La température est à 40°. Mais un signe nouveau attire l'attention : apparue depuis la veille, une éruption très particulière semble pouvoir donner la clef du problème. Cette éruption n'est nullement généralisée, elle siège uniquement aux points de frottement et est surtout marquée aux genoux, aux coudes et dans la région fessière. Aux genoux, c'est une éruption légèrement papuleuse, douce au toucher et un peu comparable à celle de la rougeole. Purement congestifs, les éléments disparaissent par la vitropression. Aux coudes et dans la région fessière l'aspect des éléments est différent : ce sont des éléments en cocarde, parfaitement ronds, de la dimension d'une lentille, tous centrés par une tache noirâtre entourée d'un halo blanc, lui-même entouré d'un anneau rouge. Par la pression on fait disparaître les éléments cutanés, mais la tache centrale, ressemblant à une piqûre de parasite, persiste. Cette éruption en cocarde nous fait penser à une septicémie, plus spécialement à une septicémie à méningocoques. Mais toutes les hémocultures, faites à plusieurs reprises sur milieux aérobie et anaérobie, les inoculations du sang au cobaye, restent sans résultat. L'éruption a pâli, puis disparu en quelques jours. L'état se maintient, inchangé, pendant plusieurs jours. A l'hôpital nous avons pu observer minutieusement ce malade à partir du 18 août. La température dépasse 40°. L'état général est de plus en plus mauvais, le faciès exprime une infection grave. Pourtant, le malade absorbe une quantité importante de liquides et la diurèse est satisfaisante. Les injections de sulfamido-pyridine soluble ne modifient en rien le cours de la maladie. Le 19 août l'examen du sang mon-

tre : Hématies, 3.420.000; Leucocytes, 21.000; Polys neutrophiles, 73%; Polys éosinophiles, 1%; Lymphocytes, 17%; Monocytes, 9%. Le 21 août le nombre des leucocytes a encore augmenté : Hématies, 3.300.000; Leucocytes, 51.600; Polys neutrophiles, 89%; Polys éosinophiles, 2,5%; Lymphocytes, 4%; Monocytes, 4,5%.

Le 21 août dans l'après-midi, l'état du malade étant toujours très grave et le pronostic paraissant désespéré, nous décidons de faire une transfusion de sang. Nous cherchons ainsi à provoquer un choc salutaire chez ce malade infecté depuis 3 semaines et qui ne se défend pas. Nous faisons une transfusion (assez rapidement) de 300 cm. cubes. Le donneur est du groupe 0. Le malade appartient au groupe AB. Un quart d'heure après la transfusion, le malade est pris d'un frisson très violent. La température qui était à 39°6 monte à 41°2. Le malade ayant perdu toute conscience présente par ailleurs des phénomènes très impressionnants : des pauses respiratoires prolongées, une chute considérable de la T.A., un pouls rapide et très faible. Pendant 3 heures que dura cette crise nous restons près de notre malade que nous soutenons par des toniques généraux et cardiaques et en nous attendant au pire. Fort heureusement, cette crise s'est terminée en 3 heures et, aussitôt après, la situation paraissait entièrement transformée. Le malade est sorti de sa torpeur ; son visage, encore très pâle, semble plus reposé. La température est tombée à 36°8. En quelques heures le pronostic de la maladie a changé du tout au tout et, malgré les troubles inquiétants des jours suivants, le malade nous paraissait sauvé dès après la fin du choc transfusionnel.

Le lendemain, 22 août, la température est très basse et surtout la tension est effondrée : elle est à 7-3 avec un pouls à 84. Des tonicardiaques, des injections quotidiennes de 10 milligr. de cortine (synthétique), de sel, font rapidement remonter la tension (11,5-5,5 le 23 août). Mais, les jours suivants, l'impression étant toujours favorable, de nouveaux signes feront apparition. La température remonte et s'accompagne d'une oligurie relative et d'un subictère des muqueuses et de la peau. Dans les urines on trouve des cylindres granuleux et hyalins, de rares hématies. Il s'agit d'une hépato-néphrite discrète, mais indiscutable et l'augmentation considérable de l'urée sanguine (1 gr. 25 le 22 août, 1 gr. 14 le 23)

ayant précédé les phénomènes cliniques et hors de proportion avec l'atteinte rénale, semble bien indiquer une participation importante du foie. On note en outre une augmentation des chlorures sanguins : Cl. Globulaire, 2 gr. 76; Cl. Plasmatique, 5 gr. 51; Cl. Glob./Cl. Plasmatique = 0,50 (à noter que le malade a reçu la veille une injection intra-veineuse de 8 gr. de Na Cl). Dans les urines le taux d'élimination des chlorures est de 0,29 ‰. L'équilibre protidique sanguin est normal : Protéines totales : 73 gr. 32; Sérine, 39 gr. 95; Globuline, 33 gr. 37. Sérine/Globuline = 1,19. Un examen de sang montre que le chiffre des leucocytes s'est nettement abaissé par rapport à l'examen précédent, fait 2 jours avant : Hématies, 2.490.000; Leucocytes, 28.000; Hg = 70 ; V.G., 1,3 ; Polys neutrophiles, 84; Polys éosinophiles, 4,5 ; Lymphocytes, 6; Monocytes, 3; Lymphoblastes, 0,5; Myélocytes, 2.

En réalité, cette hépato-néphrite et cette ascension de l'urée sanguine ne nous ont nullement inquiétés, tant l'état général du malade paraissait satisfaisant. Et, effectivement, le thermomètre a dessiné une belle chute en lysis, l'urée est tombée rapidement (0 gr. 68 le 25 août, 0 gr. 33 le 30) et la convalescence s'est poursuivie sans incidents.

Cette observation est très impressionnante : chez un malade atteint d'une infection des plus graves, condamné par tous les médecins, une transfusion sanguine ayant donné lieu à un choc d'une très grande intensité, a eu un effet favorable presque instantané. Les phénomènes hépato-rénaux consécutifs et d'évolution bénigne illustrent la participation neuro-végétative à ce processus de guérison.

*
**

Ainsi, le système neuro-végétatif joue un rôle de premier plan dans la pathogénie, la traduction anatomo-clinique, les complications et le mécanisme de guérison de certaines infections. Le moment est venu de préciser la place du système neuro-végétatif dans le mécanisme immunologique des maladies infectieuses.

V

**REFLEXIONS SUR LES PHENOMENES REACTIONNELS
DANS LES MALADIES INFECTIEUSES**

Si, maintenant, on jette un coup d'œil sur les nombreux syndromes où le système neuro-végétatif joue un rôle considérable, on ne peut manquer d'être surpris par l'étendue de son champ d'action : choc médicamenteux et nitritoïde, biotropisme, accidents secondaires de la chimiothérapie, accidents aigus au cours de l'eczéma, œdème aigu cérébral et syndromes encéphalitiques aigus, hémorragies gastro-intestinales du nourrisson, syndromes malins d'origine diverse (post-infectieux, post-opératoires, réactionnels, syndrome pâleur-hyperthermie), traduction anatomo-clinique de certaines maladies infectieuses, prodromes, complications et mécanisme de guérison des infections, réactions anaphylactiques, allergiques et hétéro-allergiques... partout on reconnaît l'action plus ou moins directe du système neuro-végétatif. L'avenir montrera peut-être qu'on avait exagéré un peu son rôle ; mais il apportera sans doute aussi de nouvelles preuves de son action dans des domaines encore peu explorés. Est-ce donc à cela que devaient aboutir tant de siècles d'efforts pour établir un classement dans la pathologie ? Est-ce à cette dépersonnalisation des syndromes morbides que devait conduire la conception de la spécificité des maladies qui a connu tant de succès et apporté tant de clarté ? Assurément, non. Il est impossible de donner à l'intervention du système nerveux autonome dans tous les syndromes plus haut énumérés un rôle primordial et exclusif ; il intervient partout, à un degré variable et d'une façon particulière d'ailleurs, mais partout

il ne représente qu'un mécanisme physio-pathologique ; son action ne résume nulle part toute la maladie, pas même toute la pathogénie. Individualiser en pathologie un chapitre ne tenant compte que de l'action du système nerveux autonome serait aussi artificiel que d'en individualiser un pour les différentes modalités de la réaction antigène-anticorps. C'est que par delà le mécanisme physio-pathologique, responsable en dernière analyse des altérations morbides, il y a autre chose qui règle et la modalité de son entrée en action et son heure et sa traduction anatomo-clinique ; et c'est tout cela qui, en dépit d'un mécanisme commun, laisse aux maladies leur aspect individuel et leur spécificité. Des artifices de l'expérimentation ont permis de préciser la physio-pathologie du système neuro-végétatif. Il faut maintenant comparer ces acquisitions expérimentales aux données de la clinique pour préciser dans chaque maladie particulière la part dévolue à ce mécanisme, mais aussi les facteurs qui en règlent l'action et ceux qui, indépendamment de lui, assurent à la maladie sa spécificité.

Pour nous en tenir aux maladies infectieuses d'évolution aiguë, il nous faudra, afin de situer le rôle du système neuro-végétatif dans les processus de l'immunité, rappeler brièvement quels sont, d'une part, les grands moyens de défense de l'organisme vis-à-vis des agents extérieurs ; mais il faudra, d'autre part, résumer les procédés d'attaque dont disposent les microorganismes vis-à-vis des êtres supérieurs. Puis, étudiant les différentes modalités du conflit entre microbes et organismes évolués, nous essaierons de saisir la participation et le rôle du système neuro-végétatif dans les divers types des maladies infectieuses.

Les grands moyens de défense des organismes supérieurs

Parler de « moyens de défense » d'un organisme contre un agent nocif suppose un processus *actif* et un mécanisme physiologique *intelligemment* opposé à chaque atteinte extérieure *en vue* d'en prévenir les effets. Or, nous verrons que les moyens de défense dont est pourvu l'organisme ne correspondent pas du tout à cette définition : certains d'entre eux protègent parfaitement l'économie sans qu'à aucun moment soit mis en œuvre un phénomène actif, un effort; d'autres représentent, au contraire, une modification active, une réaction de l'organisme, mais il s'en faut que cette réaction soit toujours salutaire. Aussi, décrivons-nous ici très schématiquement les différents processus qui *peuvent*, dans certaines circonstances et dans des limites étroitement fixées, *contribuer* à protéger un organisme supérieur contre un agent extérieur.

1. *L'immunité humorale.* — On a considéré pendant longtemps l'immunité humorale, c'est-à-dire la présence d'anticorps spécifiques dans les humeurs comme le substratum le plus sûr et le plus efficace de l'immunité. Les résultats de la sérothérapie spécifique sont le meilleur appui de cette doctrine. Pour importante qu'elle soit, la présence d'anticorps ne doit cependant pas être considérée comme la condition unique de l'immunité. D'autre part, un organisme immun peut garder un état réfractaire spécifique vis-à-vis d'un germe, même quand le taux des anticorps a considérablement baissé. L'état réfractaire de l'immunité humorale doit donc être mis sur le compte d'une propriété spéciale de certaines cellules de l'organisme. On pourra dans certaines conditions mettre en évidence cette propriété spéciale en faisant apparaître dans les humeurs des anticorps spécifiques

sous l'influence d'un corps aussi peu spécifique que possible (protéines diverses). Mais nul ne peut prétendre que c'est bien par la réapparition des anticorps que se fait la destruction des germes et il est plus logique d'admettre que cette modalité d'immunité correspond à un état réfractaire véritable et spécifique, qu'il y ait ou non présence d'anticorps à un taux appréciable. L'immunité naturelle de certaines espèces vis-à-vis de divers microorganismes est bien dans la plupart des cas un exemple de l'état réfractaire véritable et elle ne s'accompagne pas toujours d'anticorps humoraux spécifiques. Quoi qu'il en soit, l'acte de défense ne semble pas être alors un *effort* de l'organisme pour venir à bout des microbes et ne nécessite aucune préparation préalable. Si l'on songe au nombre considérable des microbes saprophytes, ce mécanisme de l'immunité paraît le plus répandu.

Dans d'autres cas, c'est bien par une réaction de l'organisme que s'installe l'immunité humorale spécifique. Ce processus paraît aujourd'hui beaucoup plus important et plus général qu'on ne croyait, depuis qu'on sait qu'une multitude de substances, de nature chimique très variée, peuvent susciter la formation d'anticorps, soit à titre d'antigènes complets, soit comme haptènes. Le mécanisme de l'immunité humorale ne doit donc pas être négligé : il joue un rôle de première importance par sa haute spécificité, par la rapidité de son action, par son efficacité remarquable et par le caractère silencieux de ses effets, ne causant aucun dommage pour l'organisme.

Cependant, il est des antigènes qui ne peuvent, dans une espèce ou une race biologique donnée, provoquer la formation d'anticorps. Tel est le cas lorsqu'un antigène de même nature se trouve dans les cellules de l'organisme qu'on se propose de vacciner. Il y a là une restriction à la généralité de l'im-

munité humorale à laquelle suppléent les autres moyens de défense.

2. *Immunité cellulaire.* — L'immunité cellulaire joue également un rôle important. C'est à elle qu'incombe en définitive la tâche de détruire les corps étrangers, animés ou non, et c'est peut-être en grande partie en favorisant la phagocytose qu'agissent les anticorps spécifiques transformant le corps nocif en aliment (M. TZANCK). Mais, si ce mécanisme de l'immunité, à l'opposé du précédent, ne connaît pas de restrictions, puisqu'il est peu ou pas spécifique et exerce son action vis-à-vis des cellules de son propre organisme, il est aussi moins efficace, s'effectue avec plus d'effort et entraîne des réactions inflammatoires plus ou moins violentes.

3. « *Effet Reilly* ». — Le mécanisme de l'immunité cellulaire peut être rendu beaucoup plus efficace et même plus spécifique grâce à l'intervention du système neuro-végétatif qui le commande. Il serait juste, pour rendre hommage au grand expérimentateur qui a étudié ce phénomène, de l'appeler « effet Reilly ». L'excitation du système nerveux végétatif rend le mécanisme de l'immunité cellulaire plus *efficace*, car elle produit une mobilisation et un accroissement d'activité des éléments cellulaires de défense ; ceux-ci deviennent ainsi plus aptes à lutter avec des chances de succès contre l'agresseur. Elle le rend aussi plus *spécifique*, car elle peut être conditionnée par une réaction allergique spécifique. Mais, une telle lutte ne va pas toujours sans lésions inflammatoires violentes. Il est des cas où l'intensité de la réaction neuro-végétative est hors de proportion avec la nature et le nombre des agents extérieurs et peut à elle seule donner lieu à des lésions d'une exceptionnelle gravité. Il eût mieux valu dans ce cas que ce puissant

moyen de défense n'existât point. On dit alors que « la nature a dépassé son but ». C'est là une expression qui dénote une attitude trop égocentriste, car elle attribue à la nature notre volonté et la croit affligée de nos soucis. Disons plutôt que la réaction a dépassé *notre* but et soulignons par là que le mécanisme que nous décrivons, mis en branle d'une façon intempestive, peut faire autant de mal qu'il peut faire de bien lorsqu'il est déclenché à bon escient. Quoi qu'il en soit, il y a là un dispositif de défense jusqu'ici inconnu, qui s'avère doué d'une efficacité certaine, mais qui est aussi une arme à double tranchant. Nous avons vu que les agents animés ne sont pas les seuls à pouvoir le déclencher. Des produits chimiques, même parmi les plus simples, peuvent, dans des circonstances que nous avons précisées plus haut, avoir le même effet (« syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie »).

En résumé, les principaux mécanismes que nous qualifions de « moyens de défense » sont au nombre de trois et tous trois d'une portée tout à fait générale : 1° Immunité humorale, naturelle ou acquise, spécifique, efficace et s'exerçant sans danger pour l'organisme, capable d'agir contre des substances chimiques et des agents animés ; elle ne peut être obtenue pour la totalité des antigènes. Ce processus n'est pas entièrement parallèle à la présence d'anticorps humoraux et on devrait plutôt l'appeler : état réfractaire. 2° Immunité cellulaire, naturelle, peu spécifique, peu efficace, mais peu dangereuse, s'exerce surtout vis-à-vis des corps figurés. 3° « Effet Reilly » qui renforce considérablement l'action de l'immunité cellulaire, spécifique ou non, très efficace, mais aussi quelquefois très dangereux, peut être mis en mouvement par des causes multiples et des agents nombreux (irritation mécanique, électrique, chimique,

corps microbiens, toxines, réaction « allergique » ou réaction d'intolérance).

Moyens d'attaque des microorganismes

Il est aussi impropre de parler des moyens d'attaque des microbes que de parler des moyens de défense des organismes supérieurs. Il s'agit dans un cas comme dans l'autre d'une organisation intime qui n'a pas été faite « en vue » d'une lutte contre l'univers. Peut-on même admettre seulement qu'elle a été conçue « en vue » de la perpétuité de l'espèce ? On sait que le moyen d'attaque le plus puissant des microorganismes, poussé chez certain d'entre eux (diphthérique, tétanique, botulique) à un degré extraordinaire, est la sécrétion d'un poison soluble, d'une exotoxine. Or, cette toxine n'exerce son action nocive que chez quelques espèces et ne produit aucun effet fâcheux chez d'autres. Pourtant, le microbe devrait pouvoir se développer et vivre de la même façon dans tous les organismes, ses moyens d'attaque devraient être partout les mêmes. Comment donc expliquer cette différence selon les espèces, cette *inégalité des espèces devant le microbe* ? Contentons-nous ici de constater que la nocivité des germes disposant même d'une toxine puissante est un *accident* dans la vie harmonieuse des innombrables espèces, dû à une *malheureuse rencontre entre une substance chimique et un organisme qui ne peut s'en accommoder ou dont certains organes y sont particulièrement sensibles*. On pourrait en dire autant des microbes qui ne sécrètent aucune toxine puissante et qui n'agissent qu'en libérant une endotoxine ou une toxine d'une très faible action nocive, renforcée par une importante multiplication des germes. Ceci nous amène à considérer que le fossé n'est pas si profond entre

les microbes pathogènes et saprophytes. L'expérience classique de la poule immergée dans l'eau froide devenant réfractaire au choléra en est depuis Pasteur une preuve éclatante. Et on pourrait imaginer qu'en usant de certains artifices, tout germe saprophyte serait rendu nocif pour une espèce donnée. On peut supposer, de même, que les nombreuses bactéries saprophytes que nous connaissons pouvaient être pathogènes pour quelque espèce disparue.

Mais, les toxines microbiennes ne représentent pas plus le microbe tout entier que les anticorps ne représentent l'organisme supérieur tout entier. A côté des toxines, solubles ou non, les corps microbiens contiennent encore de nombreuses autres substances de nature chimique diverse. C'est devenu un lieu commun de dire avec Maurice NICOLLE que tout microbe est une « mosaïque d'antigènes ». Il n'est pas que cela. Parmi les nombreuses substances qui composent le corps microbien, certains sont effectivement antigènes, c'est-à-dire peuvent susciter la formation d'anticorps spécifiques. Mais il en existe certainement d'autres qui n'ont pas cette propriété. Est-ce à dire qu'ils ne jouent aucun rôle ? Nullement. L'on sait que des substances chimiques simples, comme le gardénal, peuvent jouer le rôle de réactogène, pourquoi les constituants chimiques plus complexes des microbes ne joueraient-ils pas ce rôle, même quand ils ne sont point « antigènes » ? Et il en existe certainement d'autres qui, ni antigènes, ni réactogènes, n'en manifestent pas moins une action quelconque (1).

On n'a peut-être pas assez insisté sur le fait que l'action antigénique d'un microbe ne s'exerce pas tou-

(1) Nous appelons ici « antigène » toute substance capable de susciter la formation d'anticorps et « réactogène » toute substance capable de provoquer une réaction d'intolérance neuro-végétative ou tissulaire. Il va de soi que la formation d'anticorps est également une réaction et que tout antigène est réactogène.

jours dans les mêmes conditions. La cause semble en résider dans l'interaction réciproque des différents constituants microbiens. Nous verrons plus loin les effets de cette interaction dans les phénomènes morbides. Insistons ici sur le fait que l'efficacité de certains vaccins tués est très différente selon leur mode de préparation. C'est que dans tel vaccin, plus efficace, tel antigène qui s'oppose à la production de l'immunité, a été éliminé et dans tel autre, moins efficace, conservé. L'orientation actuelle de l'immunologie dans le sens de l'isolement des divers constituants chimiques des microbes à l'état pur, ne tardera pas à mieux mettre en évidence ces notions et à en tirer les conclusions thérapeutiques et prophylactiques.

Le conflit entre le microbe et l'organisme supérieur

Le conflit entre le microbe et l'organisme évolué ne se borne pas à la seule maladie, car il pourra laisser, celle-ci terminée, des traces durables qui persisteront, sous forme d'immunité ou d'allergie, pendant très longtemps, quelquefois jusqu'à la mort du sujet. Dans certains cas, la rencontre ne donne lieu à aucun phénomène anormal et n'apporte à l'organisme aucune propriété nouvelle : tel est le cas des microbes saprophytes ou de l'organisme en état réfractaire, naturel ou acquis. Dans d'autres cas, les effets nocifs de l'un se heurteront aux moyens de défense de l'autre et de ce « conflit de deux immunités, ou, mieux, du conflit de deux virulences », selon l'heureuse expression de notre Maître TZANCK, résulteront et la maladie et ses séquelles immunologiques.

Il existe des cas schématiques où ce conflit peut être facilement compris. La diphtérie, le tétanos... résul-

tent de l'action d'une exotoxine très puissamment nocive. Il s'agit d'une véritable intoxication. La formation d'anticorps spécifiques sera suffisamment précoce et importante pour neutraliser les poisons et entraîner la guérison, ou, au contraire, l'organisme restera inférieur à cette tâche et succombera. Ici, l'immunité humorale joue un rôle primordial.

A l'opposé, il est des infections où seule intervient l'immunité cellulaire. Une action phagocytaire locale suffit pour venir à bout de l'attaque microbienne au prix d'une lésion minime et sans laisser aucun « souvenir immunologique » durable de cette infection. Mais, que les microbes arrivent à pénétrer dans le torrent circulatoire, dans les organes profonds, à s'y multiplier activement, la réaction cellulaire ne suffira plus. Si la production d'anticorps n'a pas lieu, si une réaction violente du système neuro-végétatif ne galvanise pas les moyens de défense cellulaire, cet organisme en état d'inertie ne pourra résister à l'agression microbienne.

Il est des cas beaucoup plus complexes qui mettent en œuvre toutes les réactions de défense et tous les moyens d'attaque. Considérons, par exemple, la scarlatine. La maladie terminée, il persiste un « souvenir immunologique » sous forme d'un état réfractaire spécifique, durable et auquel les anticorps humoraux ne semblent pas être étrangers. Cette immunité humorale se développe à bas bruit pendant l'évolution de la maladie au cours de laquelle les phénomènes immunologiques sont plus complexes. D'une part, en effet, la toxine spécifique exerce son action qui donne à la maladie son cachet particulier. D'autre part, l'affinité du virus ou de sa toxine pour le système neuro-végétatif (démontrée par MM. GASTINEL et CONTE) suscite la réaction de celui-ci, renforce considérablement l'activité cellulaire et lymphoïde.

Ainsi se trouve réalisée, en même temps que la symptomatologie toxique, une symptomatologie réactionnelle ; celle-ci ajoute à la précédente des éléments qui n'ont plus de spécifique que leur fréquence en pareil cas (néphrite, par exemple). L'infection scarlatineuse est donc essentiellement différente de l'immunité consécutive : celle-ci est un état réfractaire et par l'intervention de ses anticorps, sans aucun effort nouveau, l'organisme réduit à néant toute tentative d'agression ; celle-là est un mélange de phénomènes toxiques subis par l'économie et de phénomènes réactionnels. Il serait donc erroné de considérer l'infection comme un cas particulier de l'intoxication, selon la formule de M. H. ROGER. Au contraire, si dans chaque infection il y a une part d'intoxication, c'est le phénomène réactionnel qui est le trait le plus caractéristique. Ce n'est donc pas un poison, mais bien un réactogène qui reproduit le mieux le tableau de la maladie infectieuse. La maladie de la chimiothérapie n'en est-elle pas une preuve ? Manifestation réactionnelle pure, sans participation toxique et sans « souvenir immunologique » consécutif, il est instructif de la comparer aux maladies infectieuses, afin de préciser ce qui, dans l'expression anatomo-clinique de celles-ci, revient à la seule réaction de l'organisme.

Les mêmes considérations peuvent s'appliquer à d'autres infections, comme la rougeole, la spirochétose ictérique (syndrome de reprise surtout), le typhus exanthématique... Il est intéressant de noter qu'au cours de cette dernière infection, un des antigènes microbiens fait apparaître des anticorps qui, utiles au diagnostic, semblent être différents de ceux qui sont le substratum de l'immunité consécutive.

Il est des cas encore plus complexes, comme celui de la fièvre typhoïde. Dans cette maladie, un facteur

nouveau doit être relevé : c'est l'importance de la date respective et de l'ordre dans lequel les différents antigènes microbiens entrent en jeu. On sait que le poison typhique, l'endotoxine, ne sera libéré qu'après la lyse des corps microbiens. Dans une première phase, ceux-ci se seront multipliés, auront suscité une réaction cellulaire plus ou moins violente qui aboutira à la lyse microbienne et à la libération de l'endotoxine. Ce poison marquera de son empreinte l'aspect clinique de la maladie, mais aussi, par son action élective sur le système neuro-végétatif accentuera les phénomènes inflammatoires dont la spécificité ne résidera alors que dans le mécanisme neuro-végétatif. Les phénomènes sont donc ici très complexes. Quant à l'immunité consécutive, M. REILLY nie la possibilité de l'intervention des anticorps dans son mécanisme et fait jouer à l'allergie typhique le rôle exclusif tant dans l'immunité post-infectieuse que dans l'immunité post-vaccinale. Il est important d'insister sur cette notion nouvelle qui fait jouer aux phénomènes véritablement actifs de la réaction allergique neuro-végétative un rôle efficace dans la prémunition qui l'emporte sur le rôle des anticorps. Mais, il nous semble excessif, dans le cas de la typhoïde, d'adopter entièrement cette interprétation et de déposséder de toute action les anticorps qui pendant longtemps ont été considérés, à tort, comme le substratum unique de l'immunité antityphique. A notre avis, il ne faut pas trop les négliger. Si l'on adopte la théorie de l'immunité typhique de M. REILLY, on ne comprend pas pourquoi, à l'occasion d'un conflit entre les germes microbiens et l'organisme immun, la réaction allergique responsable de l'immunité est toujours assez faible, mais aussi suffisamment forte pour être toujours anodine et silencieuse, mais efficace, comparable, en somme, toujours à celle que détermine au

laboratoire une excitation galvanique d'intensité et de durée convenablement réglée. On pourrait s'étonner du fait qu'une allergie très forte ne prédispose pas, au contraire, à des formes toxiques graves de la maladie. Dans ce cas, en effet, si l'on suit le raisonnement de M. REILLY, la réaction allergique devrait être d'une intensité peu commune, favoriser la dissémination des germes et les lyser en grand nombre ; l'absence d'immunité anti-endotoxique, selon cette théorie, devrait alors aboutir à la réalisation de formes particulièrement sévères. En fait, il n'en est pas ainsi. Il nous semble donc que dans l'immunité typhique post-infectieuse et post-vaccinale l'immunité antitoxique doit également jouer un certain rôle et M. REILLY lui-même a insisté sur l'importance de l'immunité anti-endotoxique dans la typhoïde, comme nous le verrons plus loin. Ces considérations n'enlèvent rien, bien entendu, à la grande originalité et à l'importance doctrinale de la théorie de M. REILLY.

Celle-ci nous paraît devoir s'appliquer de la façon la plus typique à l'interprétation des réitérations érysipélateuses sur lesquelles MM. GASTINEL et REILLY ont précisément insisté. Ici, effectivement, il n'y a aucune immunité humorale, aucun état réfractaire et seule existe l'allergie spécifique du système neuro-végétatif sensibilisé au streptocoque. Cette réaction allergique est responsable des poussées récidivantes d'érysipèle et ce phénomène hyperergique est très violent, accompagné de fièvre et peut localement donner lieu à des lésions profondes, nécrotiques. Voici donc un exemple typique d'une réaction allergique pure qui, loin de réaliser un état réfractaire, détermine des lésions importantes et récidivantes, tout en empruntant un mécanisme qui peut jouer un rôle efficace dans l'immunité.

Tels sont rapidement esquissés quelques types im-

munologiques de maladies infectieuses où la réaction du système neuro-végétatif joue un rôle plus ou moins important. Cette réaction peut être déclenchée par certains antigènes microbiens d'une manière véritablement spécifique. Elle peut être salutaire ou nocive. C'est donc de nouveau au problème des antigènes microbiens que nous nous heurtons, si nous voulons retenir ou éliminer, selon le cas, ceux dont l'action sur le système neuro-végétatif nous semble favorable ou fâcheuse.

*
**

Le problème des antigènes microbiens est, en vérité, loin d'être entièrement élucidé. Pour montrer un de ses aspects qui commencent à être connus, nous nous arrêterons un instant à l'étude du pneumocoque.

On sait que les antigènes polysaccharidiques de ce microbe varient d'un type à l'autre. Voici leurs propriétés :

Antigènes du type II : Pouvoir rotatoire = $+ 56^{\circ}$; P.M. = 970 ; N % = 0 ; Sucre % = 70.

Antigènes du type III : P.R. = $- 36^{\circ}$; P.M. = 340 ; N % = 0 ; Sucre % = 84. Produits de clivage : glucose, acide glucuronique.

Antigènes du type IV : P.R. = $+ 30^{\circ}$; P.M. = 1550 ; N % = 5,3 ; Sucre % = 71. Produits de clivage : acétyl, sucre aminé.

Antigènes du type I : P.R. $+ 277^{\circ}$; P.M. = 576 ; N % = 4,9 ; Sucre % = 32. Produits de clivage : acétyle, sucre aminé, acide galacturonique.

On voit que ces antigènes sont très différents les uns des autres. Par contre, il est une substance qui se rapproche considérablement des antigènes du type I du pneumocoque, c'est l'antigène groupal trouvé dans les globules du mouton.

Antigènes de la substance groupale A : P.R. = $+ 10^{\circ}$; N % = 4-7 ; Sucre % = 45-70. Produits de clivage : acétyle, sucre aminé, acide uronique.

De la similitude chimique on pourrait conclure à la parenté immunologique. Et, en effet, et c'est là un évè-

nement extraordinaire en immunologie, G. H. BAILEY et M. S. SHORB ont pu immuniser des lapins contre le pneumocoque au moyen de l'injection d'hématies du mouton (« Heterophile antigen in pneumococci », *Am. J. of Hyg.*, 13, mai 1931, p. 831).

Il nous a semblé dès lors que la réaction humaine contre le pneumocoque pouvait être éclairée par cette notion et que certains pneumocoques devaient se heurter aux anticorps anti-A de l'organisme (qui, lui aussi, est une mosaïque d'antigènes et d'anticorps) et ne donner alors lieu qu'à une affection violente et bénigne, comme la pneumonie. Effectivement, sur 9 sujets convalescents de pneumonie franche aiguë ou ayant eu cette maladie typique antérieurement, tous étaient du groupe B ou O. Dans un seul cas, un pneumonique était du groupe A, le plus fréquent, mais nous n'avons pas pu déterminer le type de son pneumocoque (octobre 1939). Cette piste est peut-être fausse, mais si elle se vérifie, elle ouvre de tels horizons en immunologie, que nous n'avons pas hésité à signaler ici cette hypothèse à laquelle nous ne pourrions peut-être jamais travailler ou dans de nombreuses années seulement.

Combien l'action réciproque des antigènes peut se faire sentir, nous ne pourrions le savoir exactement avant d'avoir étudié minutieusement les effets séparés des antigènes isolés à l'état pur. Mais, ce que la nature a associé d'une manière complexe dans un même germe sous forme d'un assemblage hétéroclite de constituants chimiques nombreux et variés, elle l'a aussi dissocié. Les infections associées qu'on peut considérer comme l'action combinée de deux antigènes bactériologiquement et chimiquement distincts et qui ne peuvent agir que concomitamment, chacun d'eux étant pour son propre compte plus ou moins anodin, est une notion qui nous semble de nos jours trop négligée. Elle éclaire singulièrement le problème qui nous occupe. On pourrait citer ici l'association fuso-spirillaire et surtout la grippe qui, d'après les remarquables travaux modernes, serait

due à deux agents bactériologiquement distincts : d'une part, un virus filtrant spécifique, responsable de la contagion et de l'immunité consécutive ; d'autre part, le bacille de PFEIFFER qui ne manifeste son action nocive spéciale qu'à l'occasion de l'association avec le virus. Celui-ci agit d'une manière latente et obscur, celui-là donne à la maladie son aspect violent en rapport avec la réaction de l'organisme. *Ce que dans un cadre clinique homogène l'analyse bactériologique a pu dissocier sous forme de deux espèces bactériologiquement différentes, il faudrait aussi le réaliser par l'analyse chimique dans tous les cas où une maladie spécifique est provoquée par un microbe qui n'est unique que morphologiquement et non point immunologiquement.* L'avenir nous montrera sans doute quelle est l'action de chacun de ces nombreux antigènes.

Signalons, enfin, que la symbiose de deux espèces n'est pas toujours fâcheuse pour l'organisme. Les différents antigènes peuvent également se contrecarrer mutuellement, témoin l'association charbon-pyocyanique. Le mécanisme de cette action antagoniste peut d'ailleurs être variable.

Mais, ce qui nous importe surtout ici, c'est que dans la dissociation chimique des microbes, on devra s'efforcer d'éliminer des vaccins les antigènes nuisibles, que cette action nuisible soit due à leur propriété réactogène inutile, soit même qu'elle soit gênante pour les antigènes produisant l'immunité. On ne gardera que les produits qui, avec le maximum de pureté et avec le maximum de chances, peuvent déterminer un état réfractaire par la production d'anticorps. C'est ainsi que l'étude du mécanisme immunologique de chaque infection devient d'une importance pratique capitale et sort du domaine des considérations purement spéculatives. Revenons à l'exem-

ple de la dothiéntérie, si instructif. Il n'est pas sans intérêt pratique de savoir, si réellement l'immunité est d'ordre purement allergique ou si, au contraire, l'immunité humorale intervient, mais ne peut être obtenue avec une régularité suffisante. C'est pourquoi nous avons insisté plus haut sur ce point et nous rappellerons ici que d'après les travaux mêmes de M. REILLY l'immunité anti-endotoxique joue un rôle important ; elle lutte efficacement contre l'intoxication et favorise à la fois la destruction des germes. Cet auteur dit textuellement que « le procès inflammatoire résolutif est une conséquence de l'acquisition d'une immunité anti-endotoxique ». Et s'il considère la vaccination actuelle comme satisfaisante, ce n'est pas parce qu'elle est efficace *dans tous les cas*, mais bien parce qu'il estime que l'immunité typhique est uniquement représentée par l'allergie spécifique. Or, cette allergie ne peut être obtenue chez la totalité des sujets vaccinés, car « ne s'allergie pas qui veut ». Il eût été préférable de trouver un vaccin, capable de produire chez *tous* une véritable immunité humorale, active à la fois contre le poison et contre le germe, à l'instar du vaccin antidiphthérique. Citons encore M. REILLY : « Si, il y a une vingtaine d'années, on considéra les phénomènes d'anaphylaxie ou d'allergie comme un accident survenu au cours de l'immunité, nous croyons qu'il serait plus juste désormais d'inverser les termes et de n'attribuer à nombre d'immunités antibactériennes que la valeur d'un accident, *malheureusement trop rare* (c'est nous qui soulignons), survenu au cours du développement d'une réaction allergique » (1). L'accord est donc unanime sur le fait que l'immunité antibactérienne ou antitoxique est préférable à l'immunité allergique. Gardons

(1) REILLY et collaborateurs. *Ann. de Méd.*, 1930-1936, *passim*.

cette immunité, qui, pour avoir une énorme importance doctrinale, n'en est pas moins, au point de vue pratique, qu'un pis-aller, lorsque nous ne pourrons pas faire autrement, et portons tous nos efforts sur l'isolement d'antigènes afin d'obtenir, *chaque fois que ce sera possible* (et il nous semble que c'est le cas de la typhoïde) des vaccins dépourvus d'allergènes et contenant uniquement à l'état pur l'antigène capable de produire dans tous les cas l'immunité spécifique, efficace à peu de frais. Dans ce cas, il faudra donc empêcher la production d'un état d'allergie, trop souvent aléatoire dans ses résultats immunitaires et pouvant s'accompagner de réactions fâcheuses. C'est, espérons-le, à ce résultat qu'aboutiront bientôt les intéressantes recherches des savants, comme BOIVIN et MESROBEANU, dont l'antigène glucido-lipidique du bacille typhique semble constituer le poison doué d'un pouvoir vaccinant. Et la voie pour d'autres microbes sera ainsi toute tracée.

CONCLUSIONS

1) Le choc médicamenteux est dû à une irritation du système neuro-végétatif. Cette irritation est violente, mais de courte durée. Réaction collective, elle a pu être reproduite sur l'animal. Le choc médicamenteux s'observe surtout à la suite d'injections intra-veineuses rapides. L'adrénaline n'a pas d'action préventive ni curative sur le choc. Les injections lentes sont un moyen prophylactique efficace.

2) Le choc nitritoïde est plus rare et presque spécial au novarsenobenzol. Il ne peut se produire qu'à la suite ou à l'occasion d'un choc médicamenteux préalable. Ce n'est donc pas un accident autonome. La défaillance du sympathique régional qui le caractérise intervient au plus haut point dans sa symptomatologie. Cette défaillance peut être constante et en rapport avec une insuffisance glandulaire ou variable et primitive. Accident individuel, on n'a pas pu le reproduire expérimentalement. L'adrénaline le prévient et le guérit. Il est préférable de recourir aux injections goutte-à-goutte qui préviennent et le choc nitritoïde et le choc médicamenteux, plus redoutable.

3) Les accidents biotropiques vrais sont assez rares. En règle, ils se traduisent par le réveil des germes du zona, de l'herpès, de certaines pyococcies. Clinique et expérimentation s'accordent pour les rattacher à une irritation du système neuro-végétatif qui, à la faveur de l'hyperémie des ganglions lymphatiques ainsi produite, détermine la chasse microbienne. La notion des « virus de sortie » est ainsi précisée.

4) Les accidents du neuvième jour sont d'une

grande fréquence et peuvent s'observer à la suite d'absorption de n'importe quelle substance, même des plus simples. Fièvre, érythèmes, énanthèmes, adénopathies, arthralgies, hépatite, néphrite, syndromes sanguins, encéphalopathie sont les principaux éléments de cette « maladie de la chimiothérapie » ou « syndrome neuro-végétatif de la chimiothérapie » (TZANCK). Ces accidents sont dus à une réaction du système neuro-végétatif tout entier ou de l'un de ses territoires. Elle ne semble pas être favorisée par un déséquilibre préalable de ce système. La réaction se fait dans le sens d'une excitation des fonctions. La réaction terminée, le système s'adapte aux nouvelles conditions et s'accommode de la continuation du traitement.

5) L'étude analytique de ce syndrome pose le problème du mécanisme neuro-végétatif de certaines splachnopathies. Elle précise la pathogénie neuro-végétative de l'encéphalopathie arsenicale et conduit à un traitement dont l'avenir dira la valeur.

6) L'étude de ce syndrome dans son ensemble montre ses analogies cliniques avec les maladies infectieuses et pose le problème du rôle du système neuro-végétatif dans la pathogénie de celles-ci.

7) L'affinité de certains germes ou toxines pour le système neuro-végétatif donne lieu à une symptomatologie anatomo-clinique en rapport avec une irritation de celui-ci. Les toxines typhique et streptococcique en sont des exemples. Dans d'autres infections, l'intervention du système nerveux végétatif est également probable.

8) Le système neuro-végétatif est responsable de certains prodromes (rashes) et complications de la période d'état ou de la convalescence des maladies in-

fectieuses. Le syndrome malin est d'origine neuro-végétative. Il s'inscrit dans un cadre clinique plus vaste, le « syndrome neuro-végétatif des maladies infectieuses », pas toujours grave, se traduisant soit par une symptomatologie générale bénigne (deuxième maladie), soit par un syndrome viscéral isolé.

9) L'encéphalite post-éruptive fait partie de ce syndrome. Le virus des fièvres éruptives peut toucher les centres neuro-végétatifs hypothalamiques et déterminer la lésion œdémateuse et congestive du cerveau. Ni l'atteinte isolée de la substance grise corticale, ni celle de la substance blanche ne peut produire la symptomatologie à grand fracas de l'encéphalite post-éruptive.

10) Dans le mécanisme de guérison des infections, le système neuro-végétatif joue un rôle important. C'est le mécanisme d'action des thérapeutiques dites « de choc ».

11) A côté des phénomènes d'immunité humorale qu'on ne doit pas négliger, les processus d'immunité cellulaire sont de grande importance. Ils sont rendus plus efficaces et plus spécifiques par l'« effet Reilly ». Mais ce phénomène n'est pas toujours sans danger pour l'organisme.

12) Il est des cas où toute l'immunité anti-infectieuse se réduit à la possibilité d'une réaction allergique du système neuro-végétatif. L'immunité, différente de l'état réfractaire, est alors un phénomène actif et pas toujours anodin. Tel semble être le cas pour l'immunité antistreptococcique dans l'érysipèle. Il ne nous semble pas que tel soit entièrement le cas pour l'immunité antityphique post-infectieuse ou post-vaccinale.

13) Pour la préparation des vaccins, il faut faire

une étude précise des divers constituants chimiques des microorganismes et essayer d'individualiser l'action de chacun d'eux. Nous avons insisté sur leur action réciproque, tantôt synergique, tantôt antagoniste, quelquefois plus complexe. Chaque fois que faire se pourra, on éliminera des vaccins les antigènes capables de produire des réactions inutiles et on gardera seulement ceux qui peuvent susciter la formation d'anticorps spécifiques. L'immunité par anticorps est préférable à l'immunité par allergie du système neuro-végétatif.

Vu :

Le Doyen :

TIFFENEAU.

Vu :

Le Président de la thèse :

Ch. LAUBRY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY.

